

**Univerzita Karlova v Praze**  
**1. lékařská fakulta**



Studijní program: Biomedicína  
Studijní obor: Preventivní medicína

**MUDr. Jan Rulíšek**  
**DISERTAČNÍ PRÁCE**

**Vliv volby léčebného postupu na výsledek léčby,  
náklady na hospitalizaci, posthospitalizační péči  
a kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu  
metanolem**

**Role of therapeutic approach in the treatment outcome, hospital  
costs, one-year post-hospital medical costs and quality of life in  
the patients who survived acute methanol poisoning**

**Školitel:**  
**doc. MUDr. Sergej Zacharov, Ph.D., FEAPCCT**

**V Praze, 2020**

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že se jedná o originální dílo, jehož jsem jediným autorem, které nebylo použito pro jiné účely, než jakým je tato disertační práce. Práce byla revidována školitelem doc. MUDr. Sergejem Zacharovem, Ph.D.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 15.10.2020

MUDr. Jan Rulíšek

## **Identifikační záznam**

Rulíšek, Jan. Vliv volby léčebného postupu na výsledek léčby, náklady na hospitalizaci, posthospitalizační péči a kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu metanolem

[Role of therapeutic approach in the treatment outcome, hospital costs, one-year post-hospital medical costs and quality of life in the patients who survived acute methanol poisoning]. Praha, 2020. 189 stran.

Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika pracovního lékařství 1.LF UK. Školitel: Zacharov, Sergej.

## ABSTRAKT (v češtině)

**Kontext:** Akutní otrava metanolem je závažný klinický stav vyžadující okamžitou léčbu. V České republice probíhala masivní vlna otrav metanolem v letech 2012–2013. Náklady na léčbu pacientů s akutní otravou metanolem představují významnou finanční zátěž pro zdravotnický systém. Dopad zvoleného léčebného postupu na náklady zdravotnického systému s ohledem na klinickou účinnost, tedy výsledek léčby, není zcela znám, stejně jako jeho dopad na kvalitu života pacientů přeživších otravu.

**Cíl:** Porovnání jednotlivých terapeutických postupů, aplikace různých druhů antidot (fomepizol *versus* etanol) a mimotělních eliminačních metod (intermitentní *versus* kontinuální hemodialýza), pro optimalizaci léčby akutní otravy metanolem z hlediska „cost-effectiveness“, tedy nákladové efektivity, klinických výsledků léčby, nákladů na hospitalizaci a následnou posthospitalizační péči, a kvality života pacientů přeživších otravu.

**Metodika:** Do prospektivní kohortové studie byli zařazeni všichni pacienti hospitalizovaní v letech 2012–2013 s akutní otravou metanolem (n=106). Do studie nákladů na hospitalizační péči a nákladů v průběhu roku po propuštění z nemocnic byli zařazeni všichni pacienti přeživší akutní otravu (n=83). Do longitudinální studie kvality života pomocí dotazníku SF-36 byli zařazeni pacienti přeživší akutní otravu, kteří poskytli informovaný souhlas s účastí ve studii (n=54) a kontrolní skupina chronických uživatelů alkoholu, věkově a genderově vyvážená, bez otrav metanolem v anamnéze (n=23).

**Výsledky:** Srovnávací data pro hodnocení klinické účinnosti intermitentní *versus* kontinuální eliminace byla získána od 81 pacientů. Skupina pacientů léčených pomocí kontinuálních metod měla hlubší acidózu (pH  $6,96 \pm 0,08$  vs.  $7,17 \pm 0,07$ ;  $p < 0,001$ ) a závažnější stav (25/40 vs. 9/41 s GCS  $\leq 8$ ;  $p < 0,001$ ); délka pobytu na JIP (4 (1-16) vs. 4 (1-22);  $p = 0,703$ ) a počet komplikací během léčby (11/41 vs. 13/40;  $p = 0,576$ ) se mezi skupinami nelišily. Mortalita byla vyšší ve skupině léčené kontinuální dialýzou (15/40 vs. 5/41;  $p = 0,008$ ), počet pacientů přeživších bez trvalých následků byl vyšší ve skupině léčených pomocí intermitentní dialýzy (23/41 vs. 10/40;  $p = 0,004$ ). V souboru byla signifikantní asociace s volbou eliminační metody, která se však ztrácí po adjustaci na vstupní arteriální pH a GCS (pro oba  $p > 0,05$ ). Medián ceny hospitalizace byl 7200 (IQR 1500-10 900) €, jednorocní náklady byly 1447 (IQR 133-1163) €. Celkové hospitalizační náklady byly signifikantně vyšší u pacientů léčených fomepizolem vs. etanolem: 12 890 (IQR 6910-16 210) € vs. 5590 (IQR 1430-6940) € ( $p < 0,001$ ). Náklady na léčbu pacientů pomocí intermitentní hemodialýzy byly 5400 (IQR 1520-6940) € vs. 12 410 (IQR 5380-16960) €, pro pacienty léčené pomocí CRRT (OR 0,70 (0,60-0,99 CI 95%;  $p = 0,047$ ). Pacienti s trvalými následky otravy měli signifikantně vyšší náklady na hospitalizaci 10 419 (IQR 2984-14 355) € vs. 4605 (IQR 1303-4505;  $p = 0,009$ ) €. Pacienti s poruchou vědomí při příjmu (GCS < 13) měli vyšší jednorocní náklady ( $p < 0,001$ ). Následkem otravy metanolem měli přeživší pacienti pocit sníženého fyzického zdraví ve srovnání s kontrolní skupinou:  $46,8 \pm 11,0$  vs.  $52,3 \pm 9,4$  bodů;  $p = 0,003$ . U 42,5 % pacientů byly patrné známky závažné disability ( $\leq 30$  bodů) alespoň v jedné podkategorii SF-36 šest let po otravě. Hlavní dopad na kvalitu života mělo snížení tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (RNFL): 10,5 bodů; 95% CI 3,5-17,5;  $p = 0,004$ ); byla zaznamenána adaptace na snížení RNFL snížením rozdílu ve skóre mezi skupinami v průběhu sledovaného období. Hemoragická mozková léze měla za následek trvalé snížení PCS (průměrný rozdíl 7,4 bodů; 95% CI 0,6-14,0;  $p = 0,033$ ). Volba antidota, ani volba eliminační metody dlouhodobou kvalitu života neovlivnily.

**Závěr:** Po adjustaci na závažnost metabolické acidózy a stav pacienta při příjmu neprokazujeme vliv volby eliminační metody na klinický výstup. Volba fomepizolu jako antidota významně zvyšuje cenu hospitalizace bez průkazu lepších výsledků léčby. Pacienti po akutní otravě metanolem mají dlouhodobě sníženou kvalitu fyzického zdraví, nejvíce pak pacienti s abnormální tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice a s hemoragickou mozkovou lézí.

**Klíčová slova:** intoxikace, metanol, eliminační metoda, antidota, fomepizol, kvalita života



## ABSTRACT (English)

**Background:** Methanol poisoning is severe medical condition with a need of urgent intensive treatment. Mass poisoning outbreak took place in the Czech Republic in 2012-2013. Costs of hospital treatment of methanol poisoning present significant financial burden to healthcare systems. The effect of treatment modality choice on clinical outcome and healthcare costs is not known, as well as its impact on the quality of life of methanol poisoning survivors after hospital discharge.

**Aim:** To compare different therapeutic methods, choice of antidote (fomepizole *versus* ethanol) and extracorporeal elimination method (intermittent *vs.* continuous dialysis) for optimizing clinical outcome, cost-effectiveness, hospital costs, post-discharge costs, and the quality of life in survivors.

**Methods:** For prospective cohort study, all patients hospitalized with acute methanol poisoning were included (n=106); for hospital and one-year healthcare costs study, all survivors of acute methanol poisoning (n=83) were included. For longitudinal quality of life study all survivors with informed consent (n=54) and control group of chronic alcohol abusers, age- and gender-balanced, without history of methanol poisoning (n=23), were included.

**Results:** Comparative data of clinical effectiveness of elimination techniques were collected in 81 patients. The patients in CRRT group were more acidemic (pH  $6,96 \pm 0,08$  *vs.*  $7,17 \pm 0,07$ ;  $p < 0,001$ ) and more severely poisoned (25/40 *vs.* 9/41, with GCS  $\leq 8$ ;  $p < 0,001$ ) than in IHD group. Median ICU LOS (4 (1-16) *vs.* 4 (1-22) days;  $p = 0,703$ ) and the number of complications (11/41 *vs.* 13/40;  $p = 0,576$ ) did not differ in two groups. Mortality was higher in the CRRT group (15/40 *vs.* 5/41;  $p = 0,008$ ); the number of survivors without sequelae was higher in IHD group (23/41 *vs.* 10/40;  $p = 0,004$ ). There was association between dialysis modality and treatment outcome, but insignificant after adjustment for arterial blood pH and GCS (both  $p > 0,05$ ). Median total hospital costs were 7200 (IQR 1500-10 900) €, and median one-year medical costs were 1447 (IQR 133-1162) €. Total hospital costs were higher in the patients treated with fomepizole compared to ethanol: 12 890 (IQR 6910 – 16 210) € *vs.* 5590 (IQR 1430-6940;  $p < 0,001$ ) €. Hospital costs in the patients treated with IHD were 5400 (IQR 1520-6940) € *vs.* 12 410 (IQR 5380-16960) €, in the patients with CRRT (OR 0,70 (0,60-0,99 CI 95%),  $p = 0,047$ ). The patients with visual sequelae had higher hospital costs than those without sequelae: 10 419 (IQR 2984-14 355) € *vs.* 4605 (IQR 1303-4505;  $p = 0,009$ ) €. The patients with GCS  $\leq 13$  on admission had higher one-year medical costs ( $p < 0,001$ ). Methanol poisoning led to significant decrease in physical component summary (PCS) compared to PCS of age-adjusted controls (mean score with SD  $46,8 \pm 11,0$  *vs.*  $52,3 \pm 9,4$ ;  $p = 0,003$ ). In 42,5% patients with three rounds of examination, signs of severe disability ( $\leq 30$  points in at least one score) were present six years after discharge with negative dynamics of PCS score during observation period. The patients with reduction of RNFL thickness had lower PCS (mean difference 10,5 points 95% CI 3,5-17,5;  $p = 0,004$ ) compared to the patients with normal RNFL. Signs of mental and physical adaptation to long-term visual sequelae were registered, with gradual reduction of difference in analysed subcategories when compared to the group with normal RNFL. Signs of hemorrhagic brain lesions were associated with permanent decrease in PCS score (mean difference 7,4 points; 95% CI 0,6-14,0;  $p = 0,033$ ), increased bodily pain and decreased social functioning six years after discharge. No effect of type of antidote (fomepizole *vs.* ethanol) and extracorporeal elimination method on long-term quality of life was found (all  $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** In acute methanol poisoning, no effect of elimination modality choice on the treatment outcome was registered after adjustment for arterial blood pH and severity of poisoning. Treatment with fomepizole was associated with significant increase of total hospital costs without effect on the outcome. The survivors of acute methanol poisoning had long-term decrease in physical component of quality of life, and the most severely affected were the patients with abnormal retinal nerve fibres layer and hemorrhagic brain lesions.

**Key words:** poisoning, methanol, hemodialysis, fomepizole, ethanol, quality of life

## Obsah

Poděkování.....	str. 8
1. ÚVOD.....	str. 9
2. LITERÁRNÍ PŘEHLED.....	str. 11
2.1. Mechanismus toxicity metanolu.....	str. 11
2.2. Hromadné otravy metanolem v XXI. století.....	str. 13
2.3. Hromadná otrava metanolem v České republice v letech 2012–2013.....	str. 15
2.4. Řešená problematika.....	str. 21
2.4.1. Zrakové následky akutní otravy metanolem.....	str. 21
2.4.2. Neurologické následky akutní otravy metanolem.....	str. 22
2.4.3. Nákladová efektivita jednotlivých léčebných metod.....	str. 23
2.4.4. Faktory ovlivňující výsledek léčby akutní otravy metanolem.....	str. 25
2.4.5. Hodnocení kvality života pacientů po akutní otravě metanolem.....	str. 27
3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	str. 30
4. SOUBOR PACIENTŮ A METODIKA.....	str. 31
5. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	str. 35
5.1. Nákladová efektivita jednotlivých léčebných metod u pacientů s akutní otravou metanolem (Publikace I) ....	str. 35
5.2. Klinická účinnost metod sekundární eliminace ve vztahu k výsledku léčby akutní otravy metanolem (Publikace II, III).....	str. 49
5.3. Hodnocení následné kvality života pacientů přeživších hromadnou otravu metanolem (Publikace IV, V).....	str. 69
6. ZÁVĚR.....	str. 105
7. REFERENCE.....	str. 107
8. SEZNAM ZKRATEK.....	str. 122
9. SEZNAM TABULEK.....	str. 123
10. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	str. 126
11. SEZNAM ORIGINÁLNÍCH PUBLIKACÍ AUTORA.....	str. 129
12. PŘÍLOHY.....	str. 131

12.1. PŘÍLOHA I: **Rulisek J**, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelclova D, Belohlavek J, Zakharov S. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. **Journal of Critical Care** 2017; 39: 190-198. **IF (2017): 2.872**

12.2. PŘÍLOHA II: Zakharov S, **Rulisek J**, Nurieva O, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Pelclova D, Hovda KE. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. **Annals of Intensive Care** 2017; 7(1): 77. **IF (2017): 3.771**

12.3. PŘÍLOHA III: Zakharov S, **Rulisek J**, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Písar M, Leps J, Zidek P, Kucera C, Bocek R, Mazur M, Belik Z, Chalupa J, Talafa V, Kodras K, Nalos D, Sedlak C, Senkyrik M, Smid J, Salek T, Roberts DM, Hovda KE. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. **Clinical Toxicology** 2017; 55(2): 123-132. **IF (2017): 4.381**

12.4. PŘÍLOHA IV: **Jan Rulisek**, Petr Waldauf, Jan Belohlavek, Martin Balik, Katerina Kotikova, Jiri Hlusicka, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblík, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, Pavel Urban, Michal Miovisky, Jaroslav Sejvl, Daniela Pelclova, Sergey Zakharov. Health-related quality of life determinants in survivors of mass methanol poisoning outbreak: Six-year prospective cohort study. **Clinical Toxicology** 2020; 58(9): 870-880. **IF (2019): 3.659**

12.5. PŘÍLOHA V: Zakharov S, **Rulisek J**, Hlusicka J, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Vaneckova M, Seidl Z, Diblík P, Bydzovsky J, Heissigerova J, Zogala D, Hubacek JA, Miovisky M, Sejvl J, Vojtova L, Pelclova D. The impact of co-morbidities on outcomes and six-year survival in a methanol mass poisoning outbreak. **Clinical Toxicology** 2020; 58(4): 241-253. **IF (2019): 3.659**

## **Poděkování**

Mé největší poděkování patří mému školiteli doc. MUDr. Sergeji Zacharovovi, Ph.D., který mi neúnavně pomáhal v celém průběhu sběru dat, jejich hodnocení, při tvorbě publikací a jejich obhajobě před oponenty impaktovaných časopisů. Neúnavně mi pomáhal se studiem a tvorbou této dizertační práce.

Další poděkování patří všem, kteří přispěli do celkového světově unikátního souboru dat o průběhu metanolové epidemie. Je to skupina oftalmologů s Dr. Olgou Nurievou, Ph.D., prim. MUDr. Pavlem Diblíkem a dalšími. Dále skupině neurologů reprezentovanou prof. MUDr. Evženem Růžičkou, DrSc., a doc. MUDr. Jiřím Klempířem, Ph.D. Dále děkuji prof. MUDr. Michalu Miovskému, Ph.D., za pomoc při sběru dat od kontrolní skupiny pacientů. Můj dík patří celému kolektivu Toxikologického informačního střediska, kde se vytvořila pracovní skupina, která se zabývá metanolovými intoxikacemi.

Nemalý dík patří doc. MUDr. Martinovi Balíkovi, Ph.D., za dlouholetý rozvoj znalostí z oblasti eliminačních metod a prof. MUDr. Janu Bělohlávkovi, Ph.D., za poskytnutí originální licence k počítačovému dotazníku kvality života SF-36 a jeho následné hodnocení.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat všem lékařům, kteří bojovali o život pacientů se závažnou metanolovou otravou a poskytli svá data do souboru.

## 1. Úvod

Akutní otrava metanolem představuje závažný medicínský problém jak z důvodu vysoké mortality, tak i z důvodu možných trvalých následků v podobě poškození oční sítnice, zrakového nervu a mozku, zejména v oblasti bazálních ganglií a mozkové kůry. Tyto těžké zdravotní následky mají významný dopad jak pro pacienty, tak pro společnost z hlediska vysokých nákladů na léčbu, sníženého společenského uplatnění a snížené kvality života osob přeživších otravu.

V posledních více než sto letech se hromadné otravy metanolem odehrávají po celém světě a Evropa není výjimkou. Jen v nynějším století počet hromadných otrav dosahuje 100 a počet obětí se odhaduje na více než deset tisíc. V září až prosinci 2012 zažila Česká republika hromadnou otravu v důsledku ilegální výroby a distribuce několika tisíců litrů toxického alkoholu, který obsahoval vysoké koncentrace metanolu. V době vypuknutí epidemie nebyly poznatky o správném postupu zcela jednoznačné, i když již existovaly etablované doporučené postupy. Českou republiku v září 2012 navštívil toxikolog z Norska Knut Eric Hovda, MD, Ph.D., který pomáhal s organizací zvládnutí epidemie a dovezl v podobě daru limitované množství potentního blokátoru alkoholdehydrogenázy, a tedy antidota při intoxikaci metanolem fomepizolu (4-methylpyrazolu).

V době hromadné otravy nebylo zřejmé, zda je nutné pacienty esenciálně léčit fomepizolem pro dosažení lepšího klinického výsledku, ani zda je nutné pacienty převážet do zdravotnických zařízení, které mají možnost provést intermitentní hemodialýzu. Nebylo přesně známo, do jaké míry je účinná první pomoc v podobě přednemocničního podání antidota (etanolu). Nebyla také k dispozici data o dlouhodobých zdravotních následcích po prodělané otravě, tedy jakým způsobem probíhá potenciální remyelinizace očního nervu, jaký je charakter a rozsah postižení oční sítnice a hlubokých struktur mozku u pacientů přeživších otravu. Chyběla data o kvalitě života pacientů v letech následujících po otravě.

Ihned v prvních dnech po vypuknutí metanolové epidemie byla vytvořena multioborová výzkumná skupina lékařů toxikologů, intenzivistů, oftalmologů, neurologů, adiktologů, klinických biochemiků a dalších, která měla za úkol shromažďování klinických, biochemických, epidemiologických dat, jakož i dat ze zobrazovacích metod v prospektivním charakteru, tak aby bylo možné je podrobit další analýze a vyvodit z nich závěry pro optimalizaci postupů při zvládnutí podobných hromadných otrav v budoucnu. Výzkumná skupina byla vedena doc. MUDr. Sergejem Zacharovem, Ph.D. Osobně jsem měl možnost léčit pět intoxikovaných pacientů v kritickém stavu hospitalizovaných ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

V průběhu metanolové epidemie se výzkumné skupině podařilo shromáždit světově unikátní soubor postižených pacientů pro longitudinální prospektivní studii dlouhodobých zdravotních následků otravy metanolem. Během šesti let následného sledování byli pacienti z tohoto souboru vždy po dvou letech zváni k pravidelnému vyšetření ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze.

Tato disertační práce vychází ze souboru klinických, biochemických, toxikologických laboratorních dat, který byl shromažďován autorem jak během epidemie, tak i v následujících šesti letech. Vzhledem k tomu, že hromadné otravy metanolem probíhají hlavně v zemích s horší ekonomickou situací, kde je sběr kvalitních dat z různých důvodů obtížný, jsou předkládané informace cenné pro pochopení a nastavení optimálních léčebných postupů v době hromadné otravy metanolem v různých zemích.

V disertační práci jsou prezentována a analyzována data týkající se souvislosti mezi vstupními toxikologickými, biochemickými a klinickými parametry, zvoleným postupem léčby a následnou kvalitou života hodnocenou standardizovaným dotazníkem Short-Form 36 (SF-36), je analyzována nákladová efektivita zvolených léčebných postupů (volba druhu antidota a eliminační metody), jakož i klinický dopad zvolené eliminační metody. Konečně, v práci jsou podrobně analyzovány rizikové faktory dlouhodobé prognózy u osob přeživších otravu metanolem.

## **2. Literární přehled**

### **2.1. Mechanismus toxicity metanolu**

Metanol je alifatický alkohol, bezbarvá, těkavá, hořlavá, po alkoholu páchnoucí kapalina neomezeně mísitelná s vodou. Dříve se vyráběl suchou destilací dřeva, od toho pak jeho zastaralý název „dřevěný líh“, vznikala tak směs metanolu, kyseliny octové a acetonu. Jako první metanol izoloval irský přírodovědec, chemik a fyzik Robert Boyle v roce 1661 (Boyle R., 1661). Metanol je pro člověka vysoce toxický.

Do roku 1904 jsou známy jen ojedinělé případy intoxikace, první hromadné otravy jsou datovány až po tomto roce, kdy došlo k výraznému vylepšení možností jeho purifikace. Ojediněle byly zachyceny různé koncentrace metanolu v pančovaných alkoholických nápojích, jakými byla whiskey nebo brandy, toxické účinky však byly v tomto čase přikládány spíše jiným nečistotám než metanolu samotnému (Ziegler Z.L., 1921).

První zmínky o masivních vlnách intoxikací jsou známy z let 1904 a 1905, kdy Buttler a Wood popisují 314 případů otravy, jejichž následkem bylo 156 případů oslepnutí a 158 případů úmrtí. Ve 20. století se pak postupně objevují hromadné metanolové otravy v mnoha zemích, například v Německu, Polsku, Rusku, a Maďarsku (Roe O., 1946). Toxicita metanolu byla obecně uznána až od roku 1923, kdy Rief popsal hromadnou intoxikaci přístavních dělníků v Hamburku chemicky čistým metanolem.

Toxicita samotného metanolu je nízká, vysoce toxické jsou však jeho metabolity: formaldehyd a kyselina mravenčí. U lidí se metanol oxiduje v játrech pomocí enzymu alkoholdehydrogenázy (ADH) na formaldehyd a pomocí enzymu aldehyddehydrogenázy (ADH) na kyselinu mravenčí (Eels J.T., 1981; Makar A.B., 1975; Pohanka M., 2016). Ke kumulaci formaldehydu v séru nedochází, jeho konverze na kyselinu mravenčí je rychlá, poločas eliminace formaldehydu je 1–2 minuty (Eels J.T., 1981; McMartin K.E., 1985).

Za přítomnosti kofaktoru tetrahydrofolátu se kyselina mravenčí metabolizuje na oxid uhličitý a vodu. Tato metabolická přeměna má poločas přibližně 20 hodin (Shahangian S., 1984; Tephly T.R., 1991). Dynamika probíhajícího metabolismu je závislá na množství tetrahydrofolátu v játrech, které je u lidí relativně nízké. Dalším faktorem je aktivita 10-formyl tetrahydrofolátdehydrogenázy, která je u člověka asi 2x nižší než u hlodavců, a tak dochází ke kumulaci, protože tvorba formiátu přesahuje možnosti jeho metabolismu (Black K.A., 1985; Johlin F.C., 1987).

Formiát je inhibítozem cytochrom c oxidázy v mitochondriích, který zabraňuje utilizaci kyslíku, čímž dochází k anaerobní oxidaci, snížení hladiny ATP a generaci laktátu, který způsobuje metabolickou acidózu (Erecinska M., 1980; Seme M.T., 2001). Vysoká sérová hladina formiátu je přímo zodpovědná za generaci laktátu, symptomatologii a mortalitu v důsledku akutní otravy metanolem (Tephly T.R., 1991; Brent J., 2001)

Klinické známky otravy metanolem jsou ze začátku velmi nespecifické, dominují bolesti břicha, nevolnost, kvalitativní i kvantitativní porucha vědomí s rychlou progresí do kómatu, dušnost. V průběhu otravy pak vznikají poruchy vidění, které pacienti popisují jako setřelé vidění (bílé skvrny – „sněhová bouře“), poruchy barvocitu, fotofobie (Bennet I.L., 1953; Shadnia S., 2013). Nepřítomnost klinických známek ze strany zraku nevylučuje však závažnou otravu. Více než 25 % pacientů může být při prvním kontaktu s lékařem asymptomatických (Hovda K.E., 2005). Současné požití etanolu vede k oddálení projevů akutní toxicity, protože je etanol účinné antidotum kompetitivně inhibující aktivitu ADH a oxidaci metanolu (Naraqi S., 1979; Paasma R., 2007).

Léčba těžké otravy metanolem je finančně náročná, specifická, vyžaduje rychlou diagnostiku a zahájení intervence co nejdříve s maximální snahou zablokovat další generaci toxického metabolitu formiátu a urychlit jeho eliminaci pomocí kontinuálních nebo intermitentních eliminačních metod (Coulter C.V., 2011; Kraut J.A., 2015; Paasma R., 2012). Pokud dojde k opožděnému zahájení léčby, může mortalita dosahovat 30–40 % a přeživší pacienti s vysokou pravděpodobností budou mít trvalé následky otravy ze strany centrálního nervového systému (CNS) a zraku (Abranson S., 2000; Hassanian-Moghaddam H., 2007; Roberts D.M., 2015). Jedinou spolehlivou metodou detekce metanolu je chromatografie, která však vyžaduje dobře vybavenou laboratoř, která není vždy dostupná ani ve vyspělých zemích (Hovda K.E., 2005; Paasma R., 2007). Například, během hromadné otravy v Estonsku v roce 2001 byla diagnostika ve většině případů založena na vyšetření acidobazické rovnováhy, měření osmolarity krevního séra a aniontového okna (Paasma R., 2007).

Metanol zvyšuje osmolaritu krevního séra a akumulace kyseliny mravenčí vede ke snížení koncentrace bikarbonátu a zvětšení rozdílu mezi koncentracemi kationtů a aniontů v séru (Aabakken L., 1994; Hoffmann R.S., 1993; Hovda K.E., 2004; Jacobsen D., 1982; Kraut J.A., 2011; Smithline N., 1986; Srivali N., 2014). Tyto metody jsou však nepřímé a mají své limity a nedostatky (Krasowski M.D., 2012; Sweeney T.E., 1993). Osmolární okno (anglicky „osmolar gap“) může být zvětšeno i v případech zvýšené koncentrace jiných osmoticky aktivních látek,



například etanolu (Berendt R.C., 1987; Demedts P., 1994; Dorwart W.V., 1975; Glaser D.S., 1996; Haviv Y.S., 1998). Senzitivita obou metod je relativně nízká (Whittington J.E., 2010; Emmett M., 1977; McMartin K.E., 1970; Iberti T.J., 1990; Kraut J.A., 2013).

Měření sérové koncentrace kyseliny mravenčí za použití formiát-dehydrogenázy je další možností diagnostiky akutní otravy metanolem (Kerns W., 2002; Schaller K.H., 1984; Urdal P., 1984). Kyselina mravenčí je přítomna v malém množství v séru jako produkt intermediálního metabolismu aminokyselin (serin, glycin, histidin, tryptofan), recyklace methylthioadenosinu, tvorby acetátu. V metabolickém řetězci se pak dále oxiduje na oxid uhličitý a vodu enzymem 10-formyl tetrahydrofolátdehydrogenázou a nebo alternativní cestou elektrolytové katalýzy. (Cook R.J., 2001). Normální sérová koncentrace formiátu u zdravých jedinců je 0,02–0,25 mmol/l (Osterloh J.D., 1984; Psychogios N., 2011; Sivilotti M.L., 2001). U pacientů s otravou metanolem se kyselina mravenčí kumuluje při saturaci folát-dependentní eliminace (Martinasevic M.K., 1996).

Závažnost metabolické acidózy koreluje s následnou mortalitou (Jansen T.C., 2008; Schuster H.P., 1984; Smith I., 2001, Sejersted O.M., 1983). Hantson et al. našli korelaci mezi koncentrací kyseliny mravenčí v séru a závažností otravy (Hantson P., 2000). Sérová koncentrace kyseliny mravenčí větší než 500 mg/L je považována za letální (Jones G.R., 2007; Wallage H.R., 2008). Limitací těchto studií je to, že většina dat pochází z malých sérií otrav a v řadě z nich se jednalo o sérové hladiny stanovené *post mortem* (Ferrari L.A., 2003; Tanaka E., 1991). Zakharov et al. na větším počtu pacientů prokázali asociaci mezi sérovou koncentrací kyseliny mravenčí při příjmu do nemocnice a výsledkem léčby a potvrdili prognostický význam této koncentrace (Zakharov S., 2015).

## **2.2. Hromadné otravy metanolem v XXI. století**

V letech 2000–2012 bylo zaznamenáno více než 50 hromadných otrav metanolem ve světě s více než 2000 zemřelými (Zhang G., 2015). Většina těchto událostí se odehrála v méně vyspělých zemích, kde je dostupnost specifické léčby horší, a proto měly tyto epidemie vysokou mortalitu. Hromadné otravy se však nevyhýbají ani vyspělým zemím, kde je dostupnost lékařské péče dobrá. K známým „metanolovým epidemiím“ patří epidemie v Norsku v letech 2002–2004, v Estonsku v roce 2001 a v České republice v letech 2012–2013.

Během hromadné otravy v Estonsku bylo hospitalizováno 147 pacientů, 68 pacientů zemřelo (Paasma R., 2007). Mezi nejčastější příznaky intoxikace při příjmu do nemocnice byly žaludeční obtíže (49 %), poruchy zraku (37 %) a

dušnost (20 %). V rámci terapie dostalo 96 pacientů jako antidotum etanol, fomepizol nebyl v Estonsku dostupný. Z přeživších otravu nemělo 66 (60 %) pacientů žádné následky a 20 (18 %) přežilo s postižením zraku nebo CNS. Celková mortalita činila 44 %, přičemž většina pacientů zemřela ještě před příjmem do nemocnice. Největší obtíže při léčbě pacientů činily nedostatek diagnostických prostředků, dlouhá doba diagnostiky, nedostatek lůžek intenzivní péče, nedostatečné množství dialyzačních přístrojů a absence fomepizolu jako antidota.

Hovda et al. publikovali poznatky z masivní vlny metanolvých otrav v Norsku v letech 2002–2004 (Hovda K.E., 2005). Norská vlna otrav je největším souborem, kde byl použit fomepizol jako antidotum první volby. Z 51 pacientů přijatých do nemocnic, 9 pacientů zemřelo a 5 pacientů bylo propuštěno s trvalými následky otravy. U dalších osmi pacientů, kteří zemřeli mimo nemocniční zařízení, byla prokázána při pitvě akutní intoxikace metanolem. Pacienti byli léčeni alkalizací bikarbonátem, dále antidotem, kterým byl fomepizol (36 pacientů) nebo etanol (15 pacientů). Pro odstranění metanolu a formiátu byla použita hemodialýza u 37 pacientů. Třicet devět (77 %) intoxikovaných mělo při příjmu klinické známky otravy: 28 (55 %) mělo poruchy zraku, 21 (41 %) mělo akutní dušnost, 22 (43 %) mělo příznaky žaludeční nevolnosti, 12 (24 %) bylo při příjmu v kómatu, 6 (12 %) mělo bolest na hrudi a 8 (16 %) jinou symptomatologii, hlavně těžkou únavu. U osmi pacientů (16 %) došlo k dechové zástavě. Ve skupině pěti pacientů, kteří byli propuštěni s trvalými následky otravy, měli všichni zrakové postižení a čtyři z nich pak postižení CNS. Dva pacienti z této skupiny byli při příjmu v kómatu. Kóma a zástava dechu při příjmu byly signifikantními markery špatné prognózy: 75 % pacientů přijatých se zástavou dechu a 67 % z komatózních pacientů zemřelo (89 % všech zemřelých bylo při příjmu v kómatu). Celková mortalita činila 29 %.

V průběhu norské metanolové epidemie byla učiněna dobrá zkušenost s použitím fomepizolu jako antidota (Hovda K.E., 2005). Metabolizmus metanolu byl účinně blokován a v porovnání s etanolem, měl fomepizol jednodušší režim podávání, nebylo zapotřebí rozsáhlé monitorování hladiny tak jako při léčbě etanolem. Je známo, že fomepizol nezpůsobuje dechový útlum, pacienti pak mohou být léčeni i mimo jednotku intenzivní péče, nebo mohou být hospitalizováni jen krátkou dobu. Fomepizol je však nákladným lékem (pro 70 kg pacienta je průměrná cena ve Skandinávii přibližně €7800 pro třídní léčbu obsahující 6 dávek), na druhou stranu však úspora za hospitalizaci na JIP a snížení nutnosti použití hemodialýzy může představovat protiváhu takto vysoké ceny.

### **2.3. Hromadná otrava metanolem v České republice v letech 2012–2013**

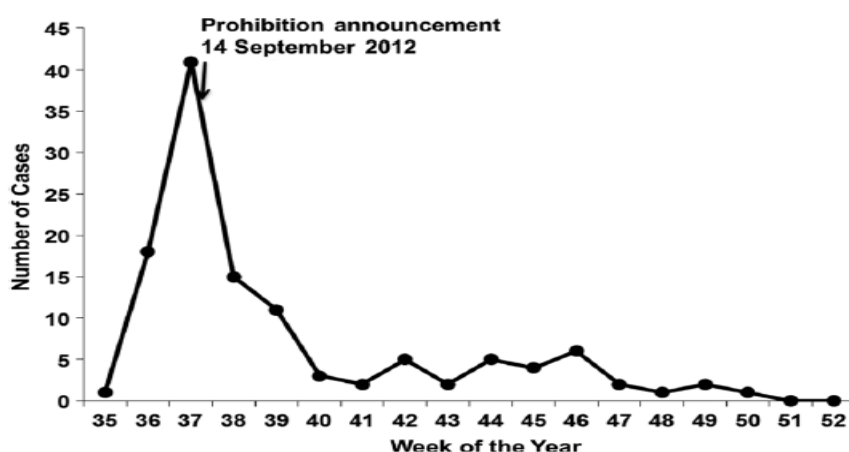
Masové intoxikace metanolem jsou známy již od 19. století. V popředí těchto metanolových otrav dominuje vysoká mortalita a následná morbidita. Většina metanolových otrav se odehrává v rozvojových zemích, nicméně této výzvě musela čelit Česká republika od září roku 2012 až do roku 2014 (Zakharov S., 2014). Metanolové epidemie do této doby byly v republice velmi vzácné a nedošlo k nim po dobu více než 60 let.

V září roku 2012 bylo ilegálně vyprodukováno přibližně 10 000 litrů vysoce toxické směsi obsahující metanol. K výrobě za použití směsi určené pro kapalinu do automobilových ostřikovačů došlo v Opavě, tato toxická směs byla pak dále distribuována ilegální sítí ke koncovým producentům tvrdého alkoholu. Konečné falešné nápoje byly k nerozeznání od originálních výrobků: rum vodka, slivovice, meruňkovice a další. Odebrané vzorky pančovaných nápojů obsahovaly různé procento toxického metanolu, kde se procento pohybovalo mezi 20 % metanolu/ 80 % etanolu do 50 % metanolu/ 50 % etanolu, v různých značkách pak byl zpravidla obsah alkoholu udáván okolo 40 objemových procent. Toxické nápoje byly distribuovány jednak v rámci černého trhu s alkoholem a jednak v rámci oficiální obchodní sítě.

První tři případy metanolové otravy se objevili v Moravsko-Slezském kraji 2. září 2012. Postupně se pak objevily další případy v celkem jedenácti krajích. Tyto tři pacienti se nacházeli v těžkém zdravotním stavu, při příjmu do zdravotnického zařízení 3. září 2012 u nich nebyl nalezen v krvi žádný metanol, analýza na přítomnost formiátu nebyla toho času k dispozici. Jeden z těchto pacientů brzy po příjmu do nemocnice zemřel, diagnóza pak byla později stanovena *post mortem* v Ústavu soudního lékařství. Další pacienti byli přijati do nemocnice 6. září 2012, kdy bylo informováno Ministerstvo zdravotnictví ČR a Toxikologické informační středisko (TIS), kde byla ihned zahájena monitorace epidemie na denní bázi. Bylo vydáno varování pro celou Českou republiku a zahájen prospektivní sběr dat o pacientech pomocí standardizovaného formuláře.

Pacienti byli léčeni celkem v 30 zdravotnických zařízeních v 11 krajích země, ve všech těchto zařízeních byla dostupná některá z eliminačních metod. Pro laboratorní potvrzení otravy byly k dispozici kvantitativní stanovení hladiny metanolu celkem v 15 laboratořích, které jsou součástí regionálních fakultních nemocnic v celkem 12 krajích. Dvě oddělení soudního lékařství pak byla schopna provádět kvantitativní analýzu hladiny formiátu, za pomoci plynové chromatografie v dodaných vzorcích. Antidotum fomepizol byl až v roce 2014

přidán do seznamu WHO esenciálních léčiv, avšak jeho dostupnost, obzvláště v rozvojových zemích je významně omezená. Až do roku 2012 nebyl registrován ani v České republice. Již 12. září 2012 byla za pomoci Ministerstva zdravotnictví ČR akutně zajištěna jeho registrace a povolena distribuce. Ihned následující den byl pak už distribuován do lokálních nemocnic k užití v terapii intoxikace. 14. září 2012 byla vyhlášena prohibice pro prodej alkoholických nápojů s obsahem vyšším než 20 objemových procent. Prohibice a aktivní informování médií vedla k významnému úbytku počtu případů (obrázek 1).



**Obrázek 1.** Počty případů otravy metanolem v jednotlivých týdnech v roce 2012, vliv prohibičních opatření

V týdnu mezi 10-16. zářím (37. týden) bylo zaznamenáno celkem 41 nových případů, tento týden byla nařízena celoplošná republiková prohibice. V dalším týdnu mezi 17. do 23. září (38. týden) bylo zaznamenáno jen 15 případů intoxikace, množství případů se tak zredukovalo na jednu třetinu. Byla zaznamenána významná redukce počtu případů v roce 2013 (12 případů) a v první polovině roku 2014 (4 případy). Množství případů bylo sníženo kombinací následujících faktorů: zákaz alkoholu, rychlá policejní práce na odhalení „černého“ obchodu lihovinami, který byl ve velké míře odhalen již v září 2012 a 80 % falešného alkoholu bylo zabaveno a tím nemohlo být distribuováno koncovým uživatelům. Dále pak množství intoxikovaných snížila masivní informační kampaň celostátních médií. Po předchozí zkušenosti z epidemie otrav v Norsku (2002–2004) bylo možné očekávat další sporadické případy po odeznění hlavní vlny otrav.

Všichni pacienti přijatí do nemocnice během září a prosince roku 2012 byli zařazeni do studie. Případy akutní metanolové otravy po roce 2012 (n=15 od ledna 2013 do června 2014) a případy v Polsku (n=8) a na Slovensku (n=7) intoxikovaných ze stejného zdroje do studie zařazeni nebyly. Pro sběr primárních vstupních dat byl adaptován protokol z Norské studie metanolové epidemie z let 2002–2004. Propouštěcí zprávy všech hospitalizovaných pacientů s potvrzenou diagnózou otravy metanolem společně s výsledky neurologického a oftalmologického vyšetření provedeného za primární hospitalizace byly shromážděny v Toxikologickém informačním středisku. Podrobný zápis průběhu intoxikace (symptomy), hlavně pak časové údaje o začátku a rozvoji oční a systémové toxicity byly získány buď přímo od pacientů nebo od příbuzných kriticky nemocných při přijetí do nemocnice. Pacienti, kteří zemřeli mimo nemocnici (n=20), byli diagnostikováni jako oběti metanolové intoxikace v průběhu pitvy. Žádná další data nebyla u těchto obětí sebrána.

Diagnóza akutní otravy metanolem byla učiněna v případech nedávného požití alkoholu, kdy sérová hladina metanolu byla vyšší než 20 mg/dL (6,24 mmol/l) a osmolární gap  $\geq 20$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O (které nebylo možné vysvětlit požitím etanolu) nebo byla známá historie/ klinické podezření na otravu metanolem, sérová hladina metanolu byla nad hranicí detekovatelnosti společně s alespoň dvěma dalšími nálezy: pH  $< 7,3$ ; sérová hladina bikarbonátu  $< 20$  mmol/L a anion gap (kalkulovaný společně s hladinou kalia)  $\geq 20$  mmol/L.

Protokol pro klinické vyšetření zahrnoval kompletní oční vyšetření pomocí standardních vyšetřovacích technik (zrková ostrost, zrkové pole, barevné vidění, rozeznání kontrastu, fundoskopie), CT mozku u symptomatických pacientů a standardní neurologické vyšetření. Pacient byl označen za pacienta s očními následky tehdy, když byly přítomny známky očního poškození metanolem na podkladě toxické oční neuropatie zaznamenané při příjmu/ během hospitalizace s patologickým nálezem při vyšetření zrkové ostrosti, zrkového pole, barevného vidění a kontrastní citlivosti nebo byly zachyceny perzistentní patologické léze na fundoskopii společně s dalšími známkami zrkového poškození při propuštění z nemocnice. Neurologické následky toxického poškození mozku byly pacientům přisouzeny v případě nálezu symetrické nekrózy a hemoragie v oblasti bazálních ganglií na mozkovém tomogramu.

V rámci nemocniční léčby byl bikarbonát podáván jako pufr pacientům s metabolickou acidózou, s cílem korekce acidémie; etanol nebo fomepizol byly podávány jako antidota. Stejná indikační kritéria byla aplikována jak pro léčbu antidoty, tak i eliminačními technikami dle AACT/EAPCCT (American

Academy of Toxicology/ European Association of poison Centers and Clinical Toxicologist) doporučených postupů léčby akutní otravy metanolem. Z důvodu limitované dostupnosti fomepizolu, byl zvolen následující postup pro úsporu antidota:

a) pokud nebyl fomepizol dostupný, bylo aplikováno standardní schéma podávání etanolu pro rychlé dosažení dostatečně ochranné koncentrace 100–150 mg/dL (tedy 1,0–1,5 promile etanolu v séru, nebo 21,7–32,6 mmol/l). Infuze etanolu byla zahájena co nejdříve; v případech těžkých otrav byla snaha o zajištění následujícího podání fomepizolu;

b) léčba fomepizolem byla preferována v případech, kdy byla sérová hladina metanolu vyšší než 50 mg/dL (15,6 mmol/L) [nebo hladina formiátu přesahovala 40mg/dL] a  $\text{pH} \leq 7,0$  u pacientů, kteří nebyli schopni hyperventilovat ( $\text{pCO}_2 > 3,07$  kPa);

c) léčba fomepizolem byla zastavena a následovala léčba etanolem, pokud hladina metanolu klesla pod 30 mg/dL (9,4 mmol/L), došlo k normalizaci pH anebo hladina metanolu klesla pod 20 mg/dL (6,2 mmol/L) avšak pH ještě nebylo kompenzované.

Cílem tohoto přístupu bylo snížit riziko inkompletní blokády alkoholdehydrogenázy způsobené přílišnými výkyvy ochranné koncentrace etanolu, obzvlášť v průběhu hemodialýzy a dále z důvodu snížení rizika dechového útlumu u pacientů, kde byla metabolická acidóza kompenzována hyperventilací.

Hemodialýza byla zahájena, pokud pacient splnil některá z následujících kritérií: hladina sérového metanolu byla vyšší než 50 mg/dL (15,6 mmol/L), měl metabolickou acidózu s  $\text{pH} < 7,3$ , nebo měl známky toxické poruchy vízu. Druh hemodialýzy, tedy intermitentní (IHD) nebo kontinuální veno-venózní hemodialýza/ hemodiafiltrace (CVVHD/CVVHDF), byl volen podle několika faktorů, kterými byly hemodynamická stabilita, závažnost intoxikace, ale vysokou roli hrála dostupnost dané metody. Některé malé nemocnice měly k dispozici pouze kontinuální metody (CVVHD/CVVHDF) na anesteziologicko-resuscitačních odděleních, ve větších nemocnicích pak byly dostupné i intermitentní metody.

Sérová koncentrace metanolu byla měřena pomocí plynové chromatografie pomocí ionizace plamene a přímým vstříkáváním (plynový chromatograf Chrom 5, Laboratorní přístroje Praha, Česká republika) s limitem detekce 6 mg/dL (1,9 mmol/L, denní koeficient variace byl 2,5–5,4 %. Kalibrační kontroly byly prováděny pomocí diluce metanolu p.a. (Penta, Česká republika). Formiát byl

měřen enzymaticky na analyzátoru Hitachi (Hitachi 912, Hitachi science Ltd., Japonsko) s použitím formiát dehydrogenázy. Čistý formiát sodný (Sigma-Aldrich, USA) byl použit pro kalibrační roztok o koncentraci 4,6 mg/dL (1,0 mmol/L). Hladina sérového etanolu byla analyzována pomocí plynové chromatografie ionizací plamene, byla užita metoda přímého vstřikování dle vnitřního standardu (plynový chromatograf, Chrom 5, Laboratorní přístroje Praha, Česká republika). Limit detekce byl 4 mg/dL (0,87 mmol/L), denní koeficient variability byl 3,8–7,1 %. Osmolarita byla měřena metodou snížení bodu mrazu pomocí Friskeho deset-jedna osmometru. Referenční hodnota osmolárního gapu byla -9–19 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Osmolární podíl etanolu byl subtrahován od naměřené hodnoty osmolarity.

Celkově byl do souboru zařazen 121 případ v období od 3. září 2012 do 1. ledna 2013. V tomto období bylo hospitalizováno celkem 101 pacientů s akutní otravou metanolem, 20 pacientů zemřelo mimo nemocniční zařízení. Ze 101 hospitalizovaných bylo 80 mužů v průměrném věku 53 let (rozpětí 23–79 let) a 21 žen v průměrném věku 57 let (rozpětí 19–69 let). Jen 11 % (n=11) bylo přijato během prvních 12 hodin od požití metanolu, 35 % (n=35) během 48 hod a 37 % (n=37) po více než 48 hodinách od požití. V 18 % (n=18) případů nebylo možné identifikovat časovou délku od požití do doby přijetí do nemocnice. Všichni pacienti, kteří později na následky otravy zemřeli, byli přijati do nemocnice po >24 hodinách od požití toxické směsi. Dle dokumentace při propuštění z nemocnice bylo 56 % pacientů chronickými konzumenty alkoholu.

Typ toxického alkoholu se podařilo objasnit u celkem 78 případů a přibližnou kvantitu požití směsi pak u 67 případů. Průměrné množství požití směsi u mužů bylo 450 ml (rozmezí 100–1500 ml) a u žen 200 ml (80–500 ml). 25 pacientů (31 %) požilo kromě toxické směsi současně také jiný alkohol (vino, pivo, whisky, podomácku vyrobené lihoviny).

Čtyřicet jeden pacient měl detekovatelnou hladinu etanolu před zahájením podávání antidota, kde průměrná sérová koncentrace byla 65 mg/dL (8–446 mg/dL), což je 14,1 mmol/L (1,7–96,8 mmol/L). Třiceti z nich byl podán etanol jako antidotum první pomoci záchrannou službou během transportu do nemocnice. U šesti pacientů nebyla zjištěna hladina etanolu, před podáním antidota. U tří pacientů byla nalezena negativní hladina metanolu, ale byla u nich naměřena zvýšená hladina formiátu. U dvanácti pacientů byla hladina metanolu pod úrovní toxicity (20 mg/dL nebo 6,24 mmol/L).

Při příjmu 25/101 (25 %) pacientů bylo asymptomatických, 18 z nich mělo měřitelnou hladinu etanolu v krvi. Nejčastějšími klinickými symptomy byly

poruchy vÍzu, gastrointestinální obtÍže, dušnost, bolesti na hrudi, zástava dechu, kóma. Ostatní méně závažné symptomy byly únava, bolest hlavy, závratě, somnolence, anxieta, alkoholické delirium, třes, křeče, zástava oběhu. AsymptomatictÍ pacienti měli koncentraci formiátu při příjmu 2–31 mg/dL (0,4–6,9 mmol/L).

U pacientů léčených mimotělními očišřujícími technikami byl střední arteriální tlak u pacientů na intermitentní dialýze 112 (63–137) mmHg, u pacientů léčených kontinuální očišřovací technikou (CVVHD/CVVHDF) 100 mmHg. Rozdíl ve středním tlaku mezi jednotlivými metodami nebyl signifikantní, ale ve skupině kontinuálních metod byly častěji podávány vazopresory pro udržení středního arteriálního tlaku nad 70 mmHg. Rozdíl v koncentraci sérového laktátu mezi skupinami léčenými rozdílnými očišřovacími technikami nebyl signifikantní.

Celkově 10/101 (10 %) intoxikovaných nedostalo žádné antidotum. 3/10 se zotavilo bez následků. Všichni měli nízkou hladinu metanolu při příjmu do nemocnice a sice 6, 10 a 20 mg/dl (1,9; 3,1, a 6,2 mmol/l) a nebyl u nich zaznamenán rozvoj metabolické acidózy. Ve dvou případech, kde byla sérová hladina pod 20 mg/dl (6,2 mmol/l), pacienti udávali požití metanolu, sérová hladina metanolu byla nad hladinou detekce, koncentrace sérového bikarbonátu byla 16,9 a 18,9 mmol/l a „anion gap“ pak 20 a 22 mmol/l. Z uvedených 10 pacientů se dva zotavili s trvalými následky ze strany CNS a 5 pacientů zemřelo. Tři z nich byli přijati do nemocnice 3. září, diagnóza u nich byla stanovena *post mortem*. Zbylí dva zemřeli při příjmu do nemocnice dříve, než byla započata specifická léčba.

U 26/101 (26 %) pacientů nebyla zahájena hemodialýza. V případě 21 z nich nebyla dosažena kritéria pro zahájení hemodialýzy, všichni přežili bez trvalých následků; dva pacienti zemřeli při příjmu do nemocnice před zahájením jakékoli léčby (s výjimkou neúspěšné kardiopulmonální resuscitace); u tří pacientů nebyla hemodialýza zahájena pro negativní příjmovou hladinu metanolu, kóma při příjmu a závažnou metabolickou acidózu, korigovanou infuzí bikarbonátu, aniž by byla stanovena diagnóza metanolové intoxikace (první případy epidemie).

Ze 101 pacientů přijatých do nemocnice 21 pacient zemřel (nemocniční mortalita 21 %), dále pak 20 pacientů zemřelo doma, před potenciálním přijetím do nemocnice. Celková mortalita tak činila 34 %. Dvacet pacientů (20 %) bylo propuštěno z nemocnice s následky otravy. U devíti z nich byly přítomny zrakové



následky, postižení CNS bylo diagnostikováno u čtyř. Postižení zrakové i CNS současně pak bylo nalezeno u sedmi případů.

Z 25 při příjmu asymptomatickými pacientů 24 (96 %) přežilo bez následků, jeden pacient měl následky v podobě poruchy zraku, žádný nezemřel. U pacientů s příznaky zrakové toxicity při příjmu (42/101), mělo zrakové následky při propuštění 33 % z nich a 29 % z nich zemřelo. Při příjmu měli tito pacienti gastrointestinální příznaky v 71 % případů, dušnost byla přítomna v 55 % případů, bolest na hrudi ve 21 % případů. Každý třetí z nich (15/42, 36 %) upadl do kómatu během transportu do nemocnice, nebo krátce po příjmu. Většině pacientů (83 %) byl podán bikarbonát pro korekci metabolické acidózy, 90 % bylo léčeno antidoty (etanolem v 59 %, fomepizolem v 31 % případů), intermitentní hemodialýza byla použita v 31 % případů, kontinuální metoda v 59 % případů, substituce folátu byla použita u 71 % pacientů.

Ve skupině pacientů bez zrakového postižení byla zaznamenána významně nižší míra acidózy při příjmu do nemocnice než u pacientů s postižením zraku, tito pacienti měli také významně nižší sérovou hladinu metanolu a formiátu. Kóma při příjmu mělo signifikantně vyšší prevalenci u pacientů se zrakovým postižením. V souboru pacientů hospitalizovaných s akutní otravou metanolem v průběhu hromadné otravy byly závažnost metabolické acidózy, porucha vědomí, a sérová hladina etanolu při příjmu jedinými signifikantními parametry predikujícími úmrtí.

## **2.4. Řešená problematika**

### **2.4.1. Zrakové následky akutní otravy metanolem**

Jedním z toxických efektů metabolitu metanolu kyseliny mravenčí je poškození optického nervu a oční sítnice s klinickými dopady, které mohou být jak mírného rázu (rozmazané vidění, porucha barvocitu v době akutní otravy) až po závažné trvalé poškození zraku včetně slepoty. K objektivnímu hodnocení funkce zrakové dráhy je vhodné použít měření zrakových evokovaných potenciálů (VEP), které zachycuje funkci optické dráhy ze sítnice do okcipitálního mozkového laloku (Urban P., 2016). Patofyziologie poškození očního nervu spočívá v inhibici mitochondriální respirace kyselinou mravenčí (Liesivuori J., 1991; Zakharov S., 2014). Neurony oční sítnice a jejich axony jsou vysoce energeticky náročné, při zvýšené koncentraci formiátu dochází k rozvoji histotoxické hypoxie a jejich následnému poškození (Sharpe J.A., 1982; Carelli V., 2004). Klinicky se to projevuje symptomy zhoršení vize až po úplnou slepotu v časovém úseku od 8 do 48 hodin od požití metanolu.

Přibližně u 10–30 % intoxikovaných pacientů přetrvávají zrakové následky otravy metanolem po dimisi z nemocnice (Paasma R., 2009; Zakharov S., 2015). Parametry, které negativně ovlivňují výsledek léčby, jsou závažnost otravy, která je vyjádřena mírou acidózy při příjmu (nizkým příjmovým pH arteriální krve, nízkou hladinou sérového bikarbonátu, vysokým „anion gap“), negativní koncentrací sérového etanolu a vysokou koncentrací sérového laktátu při příjmu (Paasma R., 2012; Zakharov S., 2015).

Zrakové evokované potenciály poskytují nejen možnost objektivního měření závažnosti postižení zrakového nervu při akutní intoxikaci, ale i vhodný nástroj ke sledování remyelinizace jeho axonů v letech následujících po proběhlé otravě (Zakharov S., 2015; Rulíšek J., 2017). Další vhodnou metodou dlouhodobého sledování zrakových následků akutní otravy metanolem je optická koherenční tomografie s měřením tloušťky vrstvy nervových vláken sítnice (anglicky „optical coherence tomography with retinal nerve fibers layer“, OCT RNFL). Úbytek této vrstvy vzniklý následkem otravy významně koreluje s patologickým nálezem VEP a klinickým vyšetřením zrakové ostrosti (Zakharov S., 2015).

V rámci prospektivní studie dlouhodobých následků akutních otrav metanolem výskyt trvalého očního postižení byl prokazatelný u nadpoloviční většiny pacientů ze sledovaného souboru (Zacharov S., 2015). Ze skupiny pacientů, kteří se zúčastnili prospektivní studie, mělo 54 % abnormální latenci vlny P1 zrakových evokovaných potenciálů, tedy sníženou rychlost vedení axony očního nervu v důsledku demyelinizace. U pacientů s lehčí formou otravy v letech následujících po otravě byl sledován proces remyelinizace axonů prokazatelný opětovnou úpravou latence vlny P1 zrakového evokovaného potenciálu (Nurieva O., 2016).

#### **2.4.2. Neurologické následky akutní otravy metanolem**

Závažné následky otravy metanolem mohou být v důsledku poškození neuronů mozku (Roberts D.M., 2015; Bezdíček O., 2014). Anatomicky jsou nejčastěji poškozena bazální ganglia mozku (Osterloh J.D., 1986; Zacharov S., 2015; Bhatia R., 2008). Neurologické příznaky akutní otravy mohou mít charakter od lehkého (obluzení, nauzea, závratě, zmatenost) až po těžké postižení jako jsou generalizované křeče, kóma, mozkový edém, smrt mozku. Hlavními prediktory špatné prognózy jsou i zde závažnost metabolické acidózy (pH arteriální krve) a stav vědomí při příjmu (komatózní pacienti mají výrazně horší prognózu).

Pro zobrazení rozsahu a tíže poškození mozku je „zlatým standardem“ magnetická rezonance, která odliší lokalizaci a formu mozkového poškození související s hladinou kyseliny mravenčí měřené v séru při příjmu pacienta (Blanco M., 2006; Burgetová A., 2008; Caparros-Lefebvre D., 2005; Chang M.H., 2009; Gaul H.P., 1995; Glazer M., 1993; Guillerman R.P., 2000; Feaney M.B., 2001; Halavaara J., 2002). Vyšší sérové hladiny formiátu představují významně vyšší riziko mozkového poškození, ať už ve formě hemoragické, nebo nehemoragické nekrózy (Pelletier J., 1992; Vaneckova M., 2015).

Dlouhodobé neurologické následky mozkového poškození se objevují v rozsahu dní až týdnů (Zakharov S., 2015, Bezdíček O., 2014). Patří mezi ně sekundární parkinsonismus, pyramidové příznaky, poruchy chůze a svalová dystonie (Rietjens S., 2014; Hageman G., 1999; Davis L.E., 1999; McLean D.R., 1980; Mozaz M., 1991; Ley C.O., 1983; Riegel H., 1966; LeWitt P.A., 1988; Quartarone A., 2000; Sefidbakht S., 2007). Predilekčním místem výskytu ložisek nekrózy je zpravidla *nucleus putamen* (Pelletier J., 1992).

V sekundární prevenci rozvoje těžkých neurologických následků otrav metanolem nebylo zatím prokázáno, že volba způsobu mimotělní očišťovací metody nebo volba antidota (ethanol *versus* fomepizol) ovlivňuje následný rozsah dlouhodobého mozkového postižení i přes to, že intermitentní hemodialýza ve srovnání s kontinuálními metodami dosahuje rychlejší eliminace reziduálního metanolu a toxického formiátu (Zakharov S., 2014).

### **2.4.3. Nákladová efektivita jednotlivých léčebných metod**

Nákladovou efektivitu jednotlivých léčebných postupů, respektive aplikované péče, lze hodnotit různými způsoby. Jednak lze reflektovat přínos dalšího potenciálního kvalitního života jedince pro společnost a zlepšení ukazatele Life Years Gained, tedy množství získaných let života dle nejlepších dostupných dat (Philips C., 1998). Také lze srovnávat efektivitu aplikace jednotlivých léčebných postupů mezi sebou a jejich nákladovost. Pro toto hodnocení jsou podstatné i výstupy z hodnocení kvality života. V hodnocení ekonomické výkonnosti metody lze pak jednoduše stanovit cenu léčebného postupu vzhledem k délce a kvalitě života, tedy jaká je cena jednoho roku získaného kvalitního života, a efektivitu různých metod pak srovnávat mezi sebou.

Kvalita života se dá kvantifikovat číselnou řadou od 1 po 0, kde 1 představuje ten nejlepší a nejspokojenější způsob života a 0 představuje smrt. Pro některé pacienty může jejich kvalita života směřovat i do záporných hodnot, tedy

smrt by pro ně představovala daleko lepší variantu, než čím je jejich současné utrpení. Pak i množství let získaných určitým způsobem léčby násobených tímto koeficientem může představovat negativní hodnotu (Leung P.P., 1999; Laupacis A., 1992; Stevens A., 1995). Efektivita jednotlivých léčebných intervencí je zpravidla konfrontována s velikostí navýšení celkových nákladů léčby o cenu dané intervence.

V České republice je možné pro kalkulaci nákladů na nemocniční a následnou léčbu využít poměrně přesná finanční data z účtů zdravotních pojišťoven pacientů (Horák P., 2009). V rámci studie nákladové efektivity lze porovnat mezi sebou několik různých způsobů léčby akutní otravy metanolem, použití různých antidot, různých způsobů mimotělní eliminace metanolu a jeho metabolitů, které určují odlišné náklady na léčbu jednoho pacienta, s ohledem na výsledek léčby: úmrtí, přežití bez následků, nebo přežití s trvalými následky ze strany zraku a CNS.

Využití eliminačních metod je v případě léčby otravy metanolem standardním široce uznaným postupem. Intermitentní hemodialýza (IHD), kontinuální veno-venózní dialýza/filtrace (CRRT) nebo extendovaná denní dialýza (jako pomalá forma intermitentní hemodialýzy) jsou běžně používané techniky. Jsou k dispozici data, která podporují superioritu intermitentní hemodialýzy nad kontinuální technikou z důvodu vyššího obrátu dialyzátu na filtru, což vede k rychlejší eliminaci metanolu a jeho toxických metabolitů a stejně tak vede k rychlejší korekci metabolické acidózy (Zakharov S., 2014; 2016). Relativně nedávné doporučení pracovní skupiny pro mimotělní očišťovací metody v toxikologii (ExTRIP: <https://www.extrip-workgroup.org>) upřednostňuje užití intermitentní hemodialýzy jako metody první volby v případě intoxikace metanolem a kontinuální metody jako akceptovatelnou variantu při nedostupnosti intermitentní hemodialýzy (IHD). Nicméně neexistují žádné studie, které by hodnotily dlouhodobý nebo krátkodobý klinický výstup s ohledem na použitou modalitu.

Fomepizol i etanol jsou uznávanými antidoty pro léčbu akutní otravy metanolem (Barceloux D.G., 2002). V léčbě je zdůrazňován časový faktor podání, neboť včasným podáním dojde k časné blokádě enzymu alkoholdehydrogenázy (ADH) a zabránění rozvoji metabolické acidózy, která je považována za nejvýznamnější prognostický faktor metanolové otravy. Hloubka acidémie je pak i rizikovým faktorem rozvoje trvalých následků, jak očních, tak neurologických včetně hemoragické mozkové nekrózy v oblasti bazálních ganglií a/ nebo v bílé hmotě. Pacienti s hemoragickou mozkovou nekrózou a závažným očním

postižením popisují dramaticky sníženou kvalitu života, pracovní uplatnění a společenský život a to dlouhodobě, minimálně po dobu našeho šestiletého sledování.

V současnosti nejsou k dispozici žádná data, která by podporovala superioritu fomepizolu nad etanolem v léčbě intoxikace metanolem. Fomepizol je uváděn jako lék volby vzhledem k jeho farmakokinetickým vlastnostem, které jsou více predikovatelné než u etanolu, má lepší bezpečnostní profil, může být s výhodou použit u dětí a může snížit potřebu hemodialýzy. Existují však také zprávy o výskytu bradykardie, hypotenze, bolestí hlavy, nauzey, závratí a výskytu nystagmu.

Ve studii Zakharov et al., neprokázali rozdíly v klinickém výstupu, délce pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP), nebo množstvím pacientů na dialýze mezi skupinou léčenou fomepizolem versus skupinou léčenou etanolem (2014, 2015). To platilo jak o analýze celého souboru pacientů léčených v době hromadné otravy, tak o analýze „quasi-case control“ studie v které byla systémová chyba redukována, jak to bylo možné způsobem párování shodným protějškem na podkladě známých rizikových faktorů.

#### **2.4.4. Faktory ovlivňující výsledek léčby akutní otravy metanolem**

Akutní otrava metanolem má vysokou mortalitu dosahující 30–40 % (Johlin F.C., 1987; Hovda K.E., 2005; Hassanian-Moghaddam H., 2007; Liu J.J., 1998). Negativní nebo velmi nízká koncentrace etanolu v krevním séru při příjmu je jedním z prognostických parametrů úmrtí nebo trvalého poškození mozku a zraku v případě přežití (Liesivuori J., 2002; Jacobsen D., 1986). Přednemocniční podání etanolu pacientům s podezřením na otravu metanolem má preventivní význam, neboť čím dříve je etanol podán, tím kratší je čas generace toxického formátu, jehož příjmová hladina koreluje se závažností klinických příznaků akutní otravy a dlouhodobých následků otravy (Zakharov S., 2016).

V době hromadné otravy metanolem v České republice v roce 2012 byla zaznamenána nulová mortalita ve skupině pacientů, kterým byl etanol podán laiky nebo lékaři v terénu, tedy před hospitalizací (Zakharov S., 2015). Megarbane udává, že etanol je vhodné aplikovat v přednemocniční péči i v případě, kdy ještě není spolehlivě prokázána přítomnost toxických látek jako metanol nebo etylenglykol, protože etanol má malou toxicitu a existuje vysoké riziko z prodlení (Megarbane B., 2010).

Etanol a fomepizol jsou základními antidoty při otravě metanolem, oba účinně blokují ADH v játrech. Etanol má přibližně 20krát vyšší afinitu k ADH

než metanol, fomepizol pak přibližně 8000krát vyšší afinitu, je tedy významně potentnějším blokátorem tohoto enzymu. Včasné podání antidota zastaví generaci formiátu. Porovnání praktického výstupu volby antidota v léčbě otrav nebylo nikdy zcela spolehlivě provedeno. Faktem je, že většina otrav co do počtu postižených, se odehrává v zemích třetího světa, kde je dostupnost fomepizolu nízká a vzhledem k jeho vysoké ceně rutinní aplikace nereálná. Teoreticky má fomepizol lepší farmakokinetické vlastnosti (afinitu k ADH, možnost bolusového dávkování). Avšak ve své studii Zakharov et al. po adjustaci na závažnost otravy (pH arteriální krve při příjmu) neprokázal rozdíl v klinické účinnosti fomepizolu v porovnání s etanolem (2015).

Důležitou úlohu v léčbě akutních otrav metanolem hrají mimotělní očišťovací metody: intermitentní (IHD) nebo kontinuální (CRRT) hemodialýza, hemofiltrace, hemodiafiltrace. Farmakokinetika formiátu a metanolu byla zkoumána již v 80. letech minulého století, kdy D. Jacobsen stanovil, že se formiát eliminuje kinetikou 1. řádu, a průměrná clearance činila 148 ml/min při velikosti filtru 1,6 m<sup>2</sup> (Jacobsen D., 1983). Mimotělní očišťovací metody eliminují jak metanol, tak i jeho metabolity, tedy hlavně vysoce toxický formiát. Přestože je intermitentní hemodialýza významně potentnější metodou a zaručuje mnohonásobně vyšší clearanci, rychlejší eliminaci jak reziduálního metanolu, tak nakumulovaného formiátu, nebyl doposud spolehlivě prokázán vliv na mortalitu, eventuálně výskyt dlouhodobých následků otravy.

Ve své studii Zakharov et al. stanovili poločas eliminace metanolu 3,7±1,4 hodin pro IHD a 8,1±1,2 hodin pro kontinuální metody, pro plazmatický formiát pak 1,6±0,4 hodin pro IHD a 3,6±1,0 hodin pro kontinuální metody (2014). Parametry nejvíce ovlivňujícími eliminaci byly rychlost průtoku, velikost povrchu filtru a rychlost průtoku dialyzačního roztoku. Volba mimotělní eliminační metody má také vliv na rychlost korekce acidémie. Intermitentní dialýza, zvláště v případě vysoké úrovně acidity, poskytuje signifikantně vyšší rychlost korekce směrem k fyziologickému pH arteriální krve.

Úloha podání folátu jako adjuvantní léčby akutních otrav metanolem byla v literatuře v minulosti dobře popsána, jeho hlavní rolí je koenzymatické působení na metabolismus formiátu. Folát urychluje oxidaci formiátu na 10-formyl-tetrahydrofolát koenzymatickým zvýšením aktivity 10-formyl-tetrahydrofolát dehydrogenázy (Hovda K.E., 2005; Johlin F.C., 1987; Martinasevic M.K., 1996). V době hromadné otravy metanolem v České republice byla provedena analýza výsledků léčby ve skupině pacientů se substitucí folátu v rámci léčby *versus* skupina léčená bez podání folátu. Obě skupiny byly srovnatelné v ostatních

parametrech, nicméně nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve smyslu rychlosti korekce metabolické acidózy, metabolismu metanolu, nebo následků otravy (Zakharov S., 2014). I když je teoreticky přínos folátu v této indikaci poměrně zřejmý, praktický přínos však nebyl nikdy prokázán.

#### **2.4.5. Hodnocení kvality života pacientů po akutní otravě metanolem**

Kvalita života je jednou ze základních lidských potřeb, která je subjektivně vnímána. Vyjadřuje nejen stav zdraví, ale celkovou spokojenost se zařazením do společnosti, výkonnost jak ve smyslu fyzickém, tak ve smyslu ekonomickém, respektive sociálním. Sleduje jednotlivé faktory, které kvalitu života snižují, mezi tyto znaky patří například obtěžující fyzická bolest, nevýkonnost, neschopnost zařadit se do pracovního procesu a zajistit si tak materiální nezávislost na společnosti.

Významným parametrem je také kvalita duševního zdraví, absence obtěžující deprese, negativistický přístup apod. Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje kvalitu života jako individuální vnímání své životní role v kontextu kultury a systému hodnot, ve kterém daný jedinec žije ve vztahu k jeho cílům, očekáváním, daným společenským standardům a vztahům. Vzhledem k tomu, že vnímání kvality života je subjektivní, je její sledování obtížné a výzkumník se musí smířit s touto objektivně neměřitelnou entitou a důvěřovat subjektu, že zadává data o své kvalitě života co nejpravdivěji a co nejpriléhavěji.

Od osmdesátých let minulého století začala Světová zdravotnická organizace pracovat na vývoji jiných entit hodnocení výstupu zdravotních systémů, než jakými jsou tradiční objektivní parametry jako mortalita a morbidita (Bergner M., 1981). Hlavním smyslem bylo definovat jaký mají dopad jednotlivá onemocnění na denní aktivitu lidí, jaký mají dopad na chování lidí a jaký mají dopad pro společnost ve smyslu pracovního a sociálního uplatnění (Berwick D.M., 1991; Breslin S., 1991; Bullinger M., 1994; Calman K., 1987; Fallowfield L., 1990; Gerin P., 1992).

Nottingham Health Profile (NHP), který byl publikován v Británii, je významným a v praxi hojně používaným prostředkem sledování kvality života, který je určen pro poskytovatele primární péče a hodnotí emoční, fyzické zdraví, mobilitu a sociální uplatnění (Hunt S.M., 1989). Jeho první část obsahuje 38 otázek rozděleným do celkem 6 podoblastí. Jsou to celková energie, emoce, vnímání bolesti, kvalita spánku, sociální izolace a fyzické schopnosti. Druhá část pak pokládá binární otázky s možnou odpovědí „ano“ nebo „ne“. Tato část se ptá

na uplatnění v zaměstnání, domácí práce, sociální život, rodinný život, sexuální funkčnost, koníčky a dovolenou. Jeho výsledek pak dává celkový obraz o uplatnění pacienta ve společnosti a jeho celkovou subjektivní spokojenost. V praxi se toto skóre uplatňuje v hodnocení kvality života pro jednotlivé oblasti medicíny, například hodnocení kvality života po náhradě kyčelního kloubu nebo po cévní mozkové příhodě (Garellick, 1998; Ebrahim, 1986).

Světová zdravotnická organizace pracuje na vývoji a zdokonalení vlastního skóre pro hodnocení kvality života WHOQOL. V rámci organizace bylo vytvořeno několik nástrojů pro hodnocení kvality života. WHOQOL-100 vytváří systém hodnocení pro jednotlivé aspekty/ složky životních hodnot (například, pozitivní pocity, sociální podpora, finanční zdroje), škály patřící do širší domény (například, fyzické zdraví, psychosociální a sociální vztahy) a skóre pro hodnocení celkové kvality života a obecného zdraví. Druhým nástrojem je WHO QOL-BREF, který se skládá z 27 otázek a vytváří hodnotící škálu pro jednotlivé oblasti zájmu, ale ne stupnice jednotlivých aspektů. Detailně jsou tyto informace publikované skupinou WHOQOL, program duševního zdraví (Ware J.E., 1993; Szabo S., 1996).

Pro monitoraci kvality života bylo vyvinuto množství dalších dotazníkových systémů, které sledují kvalitu života pacientů. Příkladem takovýchto systémů jsou „Quality of life in depression scale“ pro pacienty trpící depresivní poruchou, „National Eye Institute visual function“ pro pacienty trpící poruchou zraku, „Quality of Life of Carers of Alzheimer’s Disease Patients“ pro nemocné Alzheimerovou chorobou, „Living with Chronic Obstructive Pulmonary Disease questionnaire“ pro pacienty trpící chronickou obstrukční plicní nemocí (Amir, 2002; Mangione Carol M., 2001; ACQLI 2013; Weldam S., 2013).

Dalším publikovaným skórovacím systémem je dotazník „Short-Form 36“ (SF-36), sestávající se z 36 jednoduchých otázek, pro hodnocení jak duševního, tak fyzického zdraví (Hays R.D., 1993). Právě tento dotazník je vhodným a nejčastěji používaným nástrojem pro hodnocení kvality života pacientů, kteří podstoupili pobyt na lůžku intenzivní péče. Hodnotí efektivitu jednotlivých léčebných postupů a jejich praktický dopad na subjektivní vnímání zdraví pacientem. Recentně publikované aplikace jsou z oblasti kardiologie, infektologie, urologie, pneumologie, diabetologie a mnoha dalších oborů (Huang J.S., 2019; Lins-Kusterer, 2019). Hodnocení fyzického zdraví (PCS) je rozděleno do čtyř kategorií: fyzická výkonnost, role této výkonnosti v našem životě, tělesná bolest a vnímání celkového fyzického zdraví. Hodnocení duševního zdraví je také rozděleno do čtyř podkategorií: vitalita, sociální uplatnění, emoční role a celkové



vnímání duševního zdraví. Původní publikace dotazníku SF-36 byla vydána v roce 1993, poté co byl uveden do praxe jako standardizovaná aplikace (Hays R.D., 1993).

Dotazník SF-36 doposud nebyl uplatňován pro hodnocení kvality života pacientů přeživších akutní otravu metanolem. Studie Paasma et al. po vlně otrav metanolem v Estonsku v roce 2001 byla zaměřena na dlouhodobé následky otravy (neurologické, oční), ne však na kvalitu života (Paasma R., 2009). Podobně Hovda et al. sledovali následky otravy metanolem v Norsku v letech 2002–2004, včetně prognostických parametrů, hodnocení kvality života však v této studii také chybí (Hovda K.E., 2005).

Pozornost v oboru intenzivní medicíny se stále více obrací ke skutečné hodnotě a kvalitě života po prodělaném kritickém onemocnění, které si vyžádalo hospitalizaci na jednotce intenzivní péče. Jedním z nejčastěji sledovaných socioekonomických parametrů je schopnost návratu do pracovního procesu (McPeake J., 2019). Předchozí studie prokazují, že tito pacienti ve velkém procentu trpí fyzickými, kognitivními a emocionálními problémy (Iwashyna T.J., 2010; Herridge M.S., 2016). V angličtině je tento stav nazýván „post-intensive care syndrom“, tedy syndrom následující pobyt na lůžku intenzivní péče (Needham D.M., 2012).

Situace po propuštění z oddělení intenzivní péče je náročná nejen pro pacienta samotného, ale i pro jeho rodinné příslušníky, na jejichž péči se pacient může stát závislým. V důsledku nejsou pak rodinní příslušníci schopni vykonávat zaměstnání na plný úvazek, mít stejný příjem a stejnou kvalitu života (Lone N.I., 2016). Tito pacienti mají ve srovnání s běžnou nemocniční populací výrazně vyšší spotřebu finančních zdrojů v systému zdravotního pojištění a vyšší incidenci re-hospitalizace.

Vliv na kvalitu života pacientů nemá pouze kritické období hospitalizace na lůžku intenzivní péče s postupnou normalizací zdravotního stavu, ale taktéž následující boj s trvalými následky onemocnění po propuštění z nemocnice. Tyto trvalé následky se mohou ve vztahu k primárnímu onemocnění kombinovat, avšak za pomoci skórovacích systémů pro sledování jednotlivých položek kvality života lze vliv jednotlivých trvalých následků na kvalitu života pacientů rozklíčovat (Ingen-Housz-Oro, 2019).

Kvalita života představuje pro pacienty jeden z důležitých parametrů ve vztahu k poskytovatelům následné zdravotní péče. Mnohdy lze dle objektivních parametrů usuzovat na dobrý efekt léčebných postupů, nicméně pacienti mohou mít různou kvalitu života po aplikaci různých léčebných metod. V případě

akutních otrav se jedná zejména o trvalé zdravotní následky. V případě akutní otravy metanolem zejména o dopad nekrózy bazálních ganglií, poškození jiných oblastí mozku a poškození oční sítnice a zrakového nervu (Mana J., 2019).

### 3. Cíle disertační práce

Cílem disertační práce je porovnání jednotlivých terapeutických postupů, tzn. aplikace různých antidot (fomepizol *versus* etanol) a mimotělních eliminačních metod (intermitentní *versus* kontinuální hemodialýza), pro optimalizaci léčby akutní otravy metanolem z hlediska „cost-effectiveness“, tedy nákladové efektivity, klinických výsledků léčby, nákladů na hospitalizaci a následnou posthospitalizační péči a kvality života přeživších otravu pacientů.

Do projektu byli zařazeni všichni pacienti hospitalizovaní s akutní otravou metanolem v době hromadné otravy v České republice v roce 2012. Do studie nákladů na posthospitalizační péči v průběhu roku po propuštění z nemocnic byli zařazeni všichni pacienti přeživší akutní otravu. Do longitudinální studie kvality života byli zařazeni pacienti přeživší akutní otravu, kteří byli ochotní spolupracovat na sběru klinických dat. Kontrolní skupinu tvoří chroničtí uživatelé alkoholu bez otravy metanolem v anamnéze. Podrobnější charakteristika jednotlivých souborů je uvedena v kapitole „soubor pacientů a metodika“.

Studie nákladové efektivity léčby otravy metanolem byla zahájena krátce po skončení hromadné otravy metanolem. Byla analyzována data získaná v průběhu otravy, klinické a biochemické parametry (pH arteriální krve, vstupní sérové koncentrace metanolu, formiátu, etanolu, bikarbonátu, množství požitého metanolu, a další). Dále byl detailně analyzován způsob léčby, zejména volba antidota a eliminační metody. Hlavním úkolem bylo stanovení vlivu závažnosti otravy a zvoleného terapeutického postupu na výsledek léčby (mortalita, dlouhodobé poškození zraku a nervového systému), stanovení dopadu závažnosti otravy a léčebného postupu na náklady zdravotnického systému za hospitalizaci i za období po propuštění z nemocnice, jakož i na následnou kvalitu života. Výsledky analýzy celkových nákladů na hospitalizaci a nákladů vynaložených v průběhu jednoho roku po ukončení hospitalizace byly následně vztaženy ke zvolenému léčebnému postupu.

Kvalita života v populaci osob přeživších otravu byla longitudinálně sledována pomocí dotazníků SF-36 a srovnána s kvalitou života kontrolní skupiny chronických uživatelů etanolu ambulantně ošetřovaných na Klinice adiktologie ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze. Longitudinální data o zdravotním stavu a kvalitě života byla sesbírána v rámci komplexního klinického vyšetření za 2, 4,

a 6 roků po propuštění z nemocnice. Byly hodnoceny zejména objektivní parametry zdravotního stavu (oftalmologické, neurologické, neuropsychologické, adiktologické vyšetření, biochemie krevního séra, toxikologie aj.), které byly dále porovnávány se subjektivně hodnocenou kvalitou života pacientů ze souboru.

## **4. Soubor pacientů a metodika**

Prospektivní longitudinální observační studie pacientů s potvrzenou akutní otravou metanolem hospitalizovaných v období od 3. září 2012 do 31. srpna 2014 byla realizována ve 30 nemocnicích v 11 krajích České republiky. Pro identifikaci všech případů otravy bylo zavedeno povinné hlášení Ministerstvu zdravotnictví ČR a Toxikologickému informačnímu středisku pro všechny případy laboratorně potvrzené metanolové otravy a celonárodní denní monitorace ve všech nemocnicích. Národní data byla sbírána prospektivně poskytovateli zdravotní péče dle dodaného standardizovaného protokolu, který byl následně odeslán na Toxikologické informační středisko. Protokol byl sestaven na podkladě standardizovaného protokolu používaného v Norsku v době hromadné otravy v letech 2002–2004 (Hovda K.E., 2005). Data o poskytované péči a klinickém výstupu byla čerpána retrospektivně z propouštěcích zpráv pacientů.

Všechny nemocnice byly lokalizovány v centrech měst, disponovaly jednotkami intenzivní péče, toxikologickými laboratořemi a byly vybavené hemodialýzou a chromatografickými metodami. Protokol klinického vyšetření 3–9 měsíců od propuštění a pak přibližně každé 2 roky od propuštění po dobu 6 let zahrnoval komplexní oční vyšetření a standardní oční testy, OCT RNFL, VEP, zobrazovací vyšetření mozku pomocí magnetické rezonance (MRI), neurologické a neuropsychologické vyšetření, biochemické vyšetření (měření elektrolytů, glykémie, glykovaného hemoglobinu, albuminu, prealbuminu, jaterní a renální testy, cholesterol, lipidové spektrum, TSH, sérovou hladinu vitamínu B<sub>12</sub> a B<sub>1</sub>, karbohydrát deficientní transferin (CDT), kompletní krevní obraz, hematokrit, ethyl glukuronid v moči) a standardní formulář pro sledování kvality života (SF-36). Vyšetřujícím byly zaslepeny příjmové hodnoty sérového metanolu, hladiny formiátu, závažnosti intoxikace, klinický průběh, postupy léčby a klinické výstupy (výsledky neurologických, očních vyšetření, CT/MRI mozku) při propuštění z nemocnice.

Dlouhodobé zrakové následky akutní otravy metanolem byly definovány pokud:

1. abnormální RNFL s hraniční hodnotou VEP byly nalezeny alespoň u jednoho oka;

2. abnormální RNFL s hraniční hodnotou VEP nebo abnormální hodnotou VEP s hraniční hodnotou RNFL byly zaznamenány alespoň u jednoho oka s doprovodnými patologickými známkami na fundu, perimetru, poruchou barvocitu a kontrastní senzitivity a
3. závažné komorbidity jako jsou diabetes mellitus, arteriální hypertenze, sarkoidóza, katarakta, amblyopie a glaukom, byly vyloučeny jako možná příčina anormálního RNFL a VEP a byla zde kauzální souvislost mezi současným nálezem a akutní metanolovou otravou a toxická neuropatie očního nervu byla diagnostikována za hospitalizace.

Pacienti měli toxické poškození CNS v případě, že byly nalezeny symetrické nekrózy s nebo bez hemoragie v oblasti bazálních ganglií (putamen, globus pallidus) a jiné patologické mozkové nálezy (mozkový kmen, nukleus caudatus, mozeček, depozita v oblasti subkortikální bílé hmoty) korespondující s diagnózou akutní otravy metanolem.

Přímé náklady spojené s různými léčebnými možnostmi byly měřeny jako náklady na cenu za hospitalizace podávaného antidota a celkové náklady na hospitalizaci. Data ohledně celkových nákladů na hospitalizaci každého pacienta ze souboru byla získána od zdravotních pojišťoven jednotlivých pacientů a zahrnovala náklady na léky, mimotělní očišťovací metody, náklady na pobyt v nemocnici a náklady na lidskou práci. Náklady na léčbu fomepizolem byly spočteny jako celková dávka pro daného pacienta násobená cenou balení, která byla dostupná v distribuci v době vlny metanolových otrav v České republice. Data ohledně jednoročních léčebných nákladů po propuštění z nemocnice byla získána z účtů pacientů u jejich zdravotních pojišťoven. Cena v českých korunách byla pro lepší srovnání s jinými pracemi transformována na euro v kurzu platném v době epidemie, který činil 26,091 Kč/1€, což je průměrná hodnota publikovaná Českou národní bankou pro období září 2012 do srpna 2014.

Analýza nákladové efektivity (anglicky „cost-effectiveness analysis“, CEA), byla aplikována pro porovnání benefitu intervence s čistými náklady. Tento vztah byl vyjádřen nárůstem poměru náklady/ efekt léčby, který byl vypočten podílem přidaných nákladů (relativně ke standardní péči) a přidaného benefitu (stejně tak ve vztahu ke standardní péči). Obecně jsou všechny náklady vyjádřeny peněžní hodnotou a jakýkoli klinický výsledek je použit pro měření léčebných benefitů.

Ve studii je použit dotazník SF-36 jako nástroj kvality života a jsou vypočteny léčbou získané roky. Dále jsme použili data pro stanovení prevalence a charakteru dlouhodobého postižení zraku a CNS u přeživších pacientů.

Data byla vyjádřena v mediánech s interkvartálním rozsahem (IQR). Logistická regrese byla použita pro vyšetření rozdílů mezi jednotlivými skupinami. Lineární regrese byla použita pro stanovení vztahu mezi celkovými nemocničními náklady a dalšími parametry (laboratorní parametry při příjmu, demografickými parametry, Glasgow Coma Scale (GCS), Length of Hospital/ICU Stay (LOS), použitými léčebnými metodami, a klinickým výstupem). Díky log-lineární distribuci celkových hospitalizačních nákladů a následných jednoročních nákladů, byly oba parametry logaritmicky transformovány. Závislé parametry byly transformovány stejným způsobem. Výsledky lineární regrese byly prezentovány jako geometrický vztah. Pro každý závislý parametr univariantní a následně multivariantní analýzy byla provedena „stepwise-backward“ analýza. Všechny statistické výpočty byly provedeny na hladině významnosti 0,05. Statistická analýza byla provedena v programu Stata 14.1 (StataCorp LP, Texas USA).

Při porovnání klinické účinnosti dvou modalit hemodialýzy byla data vyjádřena jako průměrné hodnoty s konfidenčním intervalem (hladina významnosti byla stanovena na 0,05) nebo sumarizována jako absolutní výskyt a procentuální hodnocení, pokud je to adekvátní. Když byly srovnávány skupiny s jinými modalitami očišťovacích metod, pro test nezávislosti byl použit *t*-test (pro normální rozložení proměnných), Mann-Whitney *U* test (pro abnormální rozložení souboru) nebo Chi-square test (pro hodnocení četnosti výskytu). Všichni pacienti hospitalizovaní s akutní otravou metanolem a léčení pomocí hemodialýzy byly zahrnuti bez analýzy odlehlých hodnot z důvodu malého objemu souboru. Pro predikci úmrtí, respektive přežití s nebo bez trvalých následků byla kalkulována univariantní logistická regresní analýza, která byla dále hodnocena pro výskyt možných systémových chyb. Kolinearita byla hodnocena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Z důvodu vyššího výskytu vysokých korelací byla dále provedena „exploratory factor“ analýza (EFA). Dle EFA byly identifikovány proměnné: pH arteriální krve, sérový kreatinin, glykémie, koncentrace etanolu, GCS při příjmu a druh dialyzační léčby jako faktory k zahrnutí do statistického modelu logistické regresní analýzy. Pro každý závislý parametr byla provedena nejprve univariantní a následně multivariantní logistická regresní analýza. Po vyhodnocení nejlepších proměnných byl ustanoven finální model. Pro zhodnocení adekvátnosti zařazených proměnných byl spočítán R-kvadrát pomocí Hosmer-Lemeshow pseudo- $R^2$  a Hosmer-Lemeshow Chi-square testu.

Pro sledování dlouhodobé kvality života jsme provedli šestiletou prospektivní observační kohortovou studii, do které byli zahrnuti všichni pacienti s potvrzenou akutní intoxikací metanolem, kteří otravu přežili a souhlasili s účastí na studii. Kontrolní skupinu tvořili pacienti stejného etnika s anamnézou chronického užívání alkoholu, kteří byli v čase studie dispenzarizováni Klinikou adiktologie v rámci ambulantní léčby alkoholové závislosti, kteří náhodným výběrem byli požádáni o účast ve studii. Vylučujícími kritérii pro zařazení do kontrolní skupiny byly existující oční nebo CNS patologie, která předcházela očnímu vyšetření evokovaných potenciálů (VEP) s odrazem v mentálním nebo fyzickém snížení v dotazníku SF-36. Mimo to však nebyly kladeny žádné restrikce pro zařazení do kontrolní skupiny a nebyly regulovány ve smyslu věku, pohlaví, chronických onemocnění (diabetes mellitus, arteriální hypertenze, a další), nemoci periferního nervového systému, ostatní oční patologie (např. refrakční vada), pokud bylo vyšetření VEP proveditelné.

Během hromadné otravy metanolem v letech 2012–2013 se otrávil celkem 108 pacientů, kteří byli následně léčeni v nemocnicích. U těchto 108 pacientů byl průměrný věk  $59,0 \pm 2,6$  roků, 24 pacientů ve věkovém průměru  $54,4 \pm 5,9$  roků zemřelo na následky otravy během hospitalizace. Dohromady 84 pacientů v průměrném věku  $49,9 \pm 3,0$  roků, zahrnujících 27 pacientů se známkami toxického poškození mozku na CT nebo MRI, přežilo a bylo propuštěno domů. Ve skupině přeživších celkem 54 pacientů (64 %) souhlasilo s účastí ve studii a byli následně do studie zahrnuti. Jednalo se o prospektivní dlouhodobé sledování zdravotních následků metanolové otravy a její vliv na dlouhodobou kvalitu života.

Z 54 pacientů zahrnutých do sledování, 8 pacientů vyplnilo pouze 1 dotazník kvality života a 6 pacientů vyplnilo 2 dotazníky během studijní fáze (10 pacientů zemřelo během šestiletého sledovacího období a 4 pacienti participovali na méně než 3 kolech sledování), 40 pacientů vyplnilo dotazník během všech tří kol šestiletého sledování. Kontrolní skupina 23 pacientů, kteří byli rekrutováni z adiktologické ambulance, měla anamnézu chronického abusu alkoholu. Tuto skupinu tvořilo 12 žen a 11 mužů v průměrném věku  $53,5 \pm 7,9$  let, kteří vyplnili dotazník kvality života během prvního kola sledovacího období. Také podstoupili oční vyšetření (VEP, OCT s měřením RNFL, perimetru, a barevného vidění) a vyšetření neurologické.

## 5. Výsledky a diskuze

### 5.1. Nákladová efektivita jednotlivých léčebných metod u pacientů s akutní otravou metanolem (Publikace I)

Cílem studie bylo porovnat nákladovou efektivitu hospitalizační léčby pacientů s potvrzenou otravou metanolem dvěma druhy antidot (fomepizol *versus* etanol) a metod sekundární eliminace toxických látek (intermitentní *versus* kontinuální hemodialýza). Dalším cílem studie byla analýza nákladů vynaložených v průběhu jednoho roku po ukončení hospitalizace ve vztahu ke zvolenému léčebnému postupu, výsledku léčby a následné kvalitě života osob přeživších otravu metanolem.

Sto šest pacientů s mediánem věku 54 (rozpětí 16–79) let, z nichž 85 mužů s mediánem věku 53 (rozpětí 23–79) let a 21 žen s mediánem věku 57 (rozpětí 16–69) let, bylo léčeno v nemocničních zařízeních s potvrzenou akutní otravou metanolem. Ze 106 hospitalizovaných pacientů, všech 83 (78 %) přeživších otravu pacientů bylo přizváno k účasti na longitudinální studii hned po propuštění z nemocnice. Celkem 54 pacientů z 83 přeživších (65 %) souhlasilo se spoluprací na studii a podepsalo informovaný souhlas. Z uvedených pacientů, 21 pacient měl hyperlipidémii, 19 pacientů mělo arteriální hypertenzi, 16 pacientů mělo alkoholickou hepatopatii, čtyři pacienti měli diabetes mellitus, tři pacienti měli v anamnéze infarkt myokardu a jeden pacient měl v anamnéze ischemickou cévní mozkovou příhodu.

Vstupní laboratorní data pacientů hospitalizovaných s akutní otravou metanolem jsou zobrazena v tabulce 1. Pacienti, kteří zemřeli za hospitalizace (skupina II), měli při příjmu do nemocnice závažnější metabolickou acidózu s nižším pH arteriální krve, nižší hladinou bikarbonátu, vyšším aniontovým oknem, sérovou hladinou mravenčanu a laktátu. Při příjmu, 25/106 (24 %) pacientů byli asymptomatictí, 18 z nich mělo měřitelnou hladinu etanolu v krvi (všem byl podán etanol v přednemocniční péči personálem záchranné služby). Nejčastější klinické příznaky otravy při příjmu jsou uvedeny v tabulce 2.

Celkem 95 pacientů bylo léčeno antidoty, základní charakteristiky jednotlivých skupin (dle druhu podaného antidota) jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. Etanol byl podán u 72 pacientů a fomepizol u 24 pacientů (iniciální bolus etanolu byl podán před aplikací fomepizolu u 16 z nich a podávání etanolu bylo následovalo po iniciální léčbě fomepizolem, když koncentrace metanolu poklesla pod 20 mg/dl a byla provedena korekce acidózy, u 2 případů). Medián celkové dávky fomepizolu podané během léčby činil 3 g (rozpětí 1–9 g).

**Tabulka 1.** Laboratorní data při příjmu 106 pacientů do nemocnice rozdělená dle skupin podle klinického výstupu.

	Pohlaví M/Ž	Věk (roky)	Metanol sérum (mmol/l)	Etanol sérum (mmol/l)	Formiát sérum (mmol/l)	Laktát sérum (mmol/l)	pH	pCO <sub>2</sub> (kPa)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Anion gap (mmol/l)	Glukóza sérum (mmol/l)	Čas do zahájení léčby (hodny)
Skupina I	68/15	53 37-61	21,7 8,5-45,4	3,0 0-18,3	10,6 0,9-15,6	2,1 1,5-3,1	7,31 7,17-7,39	4,35 1,3-6,5	17,8 8,2-22,2	22 18-30	6,4 5,9-7,8	32 20-48
Skupina IA	46/8	48 23-73	28,9 12,5-62,1	1,0 0-8,0	11,6 3,3-15,6	3,3 1,5-3,1	7,25 7,09-7,39	3,78 2,62-4,58	12,5 5,7-21,1	26,5 18,3-32,6	6,4 5,9-7,9	32 24-48
Skupina II	16/8	57 45-62	29,0 10,8-48,1	0,0 0,0-0,0	15,5 12,8-16,0	9,5 6,6-13,0	6,75 6,65-6,93	4,4 3,6-5,4	5,2 3,8-7,8	39 34-44	12,5 9,7-16,0	48 27-66
Celkem (n=106)	84/23	27,8 11,5-53,1	27,8 11,5-53,1	5,0 0,0-11,0	13,4 5,1-16,0	3,1 1,7-7,8	7,2 6,92-7,38	4,23 2,8-4,8	9,1 4,6-21,1	28 19-36	7,3 6,0-11,0	48 24-48

Poznámky: Skupina I – pacienti přeživší otravu metanolem, Skupina IA – pacienti zařazené do longitudinálního sledování následků otravy a kvality života, Skupina II – zemřelí za hospitalizace. Data jsou prezentována jako mediány a IQR.



**Tabulka 2.** Lineární regresní analýza primárních klinických parametrů u podskupin pacientů léčených jednotlivými antidoty (fomepizol *versus* etanol *versus* skupina bez aplikace antidota)

	Antidotum	N	Průměr	SD	IQR	Min.	Max.	F vs E		Bez vs E		Bez vs F	
								Průměrná odchylka	p	Průměrná odchylka	p	Průměrná odchylka	p
Věk	E	72	50,00	14,2	25	23	79	0,38	0,91	8,20	0,08	7,83	0,13
	F	24	50,38	14,27	22,5	16	73						
	Bez	10	58,20	6,94	7	51	74						
	celkem	106	50,85	13,82	22	16	79						
pH	E	71	7,17	0,26	0,4	6,57	7,46	-0,18	0	0	0,90	0,17	0,14
	F	24	6,99	0,25	0,44	6,64	7,39						
	Bez	7	7,15	0,32	0,48	6,58	7,45						
	Celkem	102	7,12	0,27	0,47	6,57	7,46						
Metanol	E	74	1295,93	1470,22	1330	0	7307		0,06		<0,001		<0,001
	F	23	1521,09	965,93	1440	323	3480						
	Bez	7	75,14	84,17	170	0	200						
	Celkem	104	1263,56	1357,65	1361	0	7307						
Formiát	E	31	538,19	405,46	677	0	1400	11,2	0,92	chybí data		chybí data	
	F	16	549,44	239,39	304	43	898						
	Bez	0	-	-	-	-	-	-					
	Celkem	47	542,02	354,87	512	0	1400						
Délka pobytu	E	69	7,4	7,1	5	1	39		0,81		0,3		0,28
	F	24	8,2	5,9	9	1	21						
	Bez	9	6,8	8,3	7	0	21						
	celkem	102	7,5	6,9	7	0	39						

Poznámky: E – skupina léčená etanolem, F – skupina léčená fomepizolem, Bez – skupina léčená bez aplikace antidota, SD – standardní odchylka, Min – minimální hodnota, Max – maximální hodnota, vs – versus

**Tabulka 3.** Lineární regresní analýza výsledků léčby u podskupin pacientů léčených jednotlivými antidoty (fomepizol *versus* etanol *versus* skupina bez aplikace antidota)

	F	E	Bez antidota	F vs E		Bez vs E		Bez vs F	
				OR	p	OR	p	OR	p
Pohlaví	16/8	61/13	7/3	2,3	0,108	2	0,93	0,86	0,85
% muži	66,7 %	82,4 %	70,0 %						
GCS <8	58,3 %	24,3 %	37,5 %	4,3	0,003	1,9	0,423	0,4	0,313
Mortalita	29,2 %	16,2 %	50,0 %	2,1	0,169	5,2	0,02	2,4	0,253
Zrakové následky	29,4 %	16,1 %	40,0 %	2,2	0,223	3,5	0,203	1,6	0,44
CNS následky	29,4 %	8,1 %	0,0 %	0,2	0,028	0,7	1	0,4	0,47
RRT	100,0 %	75,7 %	20,0 %	10,5	0,007	0,3	0,002	0,010	<0,001

Poznámky: E – skupina léčená etanolem, F – skupina léčená fomepizolem, Bez – skupina léčená bez aplikace antidota, SD – standardní odchylka, Min – minimální hodnota, Max – maximální hodnota, vs – versus

Průměrná doba hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) ve skupině léčené fomepizolem byla 8,2 dní (IQR 3,5–12,5) a ve skupině léčené etanolem – 7,4 dní (IQR 3,0–8,0;  $p = 0,81$ ). Ve skupině, která nedostala žádné antidotum, byla doba hospitalizace na JIP 6,8 dní (IQR 1,0–8,0). Průměrná doba hospitalizace na JIP v celé populaci byla 7,5 dní (IQR 3,0–10,0).

Sekundární eliminační metody byly použity u 81 pacientů ze souboru, přičemž intermitentní hemodialýza (IHD) byla použita v 35 případech, kontinuální modalita (CRRT) ve 41 případech a extendovaná denní dialýza v pěti případech. U všech 25 pacientů léčených fomepizolem a u 56 pacientů léčených etanolem byla aplikována dialýza ( $p = 0,007$ ). U 25 pacientů nebyla aplikována žádná metoda sekundární eliminace, z nichž u 21 pacientů nebylo naplněno indikační kritérium. Rozdíl v průměrné sérové koncentraci laktátu mezi skupinami léčenými různými druhy hemodialýzy nebyl signifikantní: 2,5 mmol/l (rozsah 0,9–17,1 mmol/l) pro skupinu IHD versus 5,9 mmol/l (rozsah 0,5–19,4 mmol/l) pro skupinu CRRT ( $p = 0,325$ ).

U 24 z 83 přeživších otravu pacientů ukázalo MRI v následném sledování celkově 40 abnormálních nálezů v mozku, korespondujících s trvalými následky akutní otravy metanolem. Zrakové následky otravy byly nalezeny u 20 pacientů, včetně čtyř případů úplné slepoty. Signifikantně více pacientů s dlouhodobým zrakovým postižením mělo patologický nález na MRI mozku ve srovnání s pacienty bez zrakového postižení (70 % versus 27 %;  $p < 0,01$ ).

#### *Celkové hospitalizační náklady a jednoroční zdravotnické náklady po propuštění z nemocnice*

Medián celkových nákladů na hospitalizaci, včetně nákladů na pobyt na lůžku intenzivní péče byl 7 200 (IQR 1 500 – 10 900) eur, maximální celkové náklady na hospitalizaci činily 37 300 eur. Medián jednoročních zdravotnických nákladů po propuštění z nemocnice byl 1 447 (IQR 133 – 1 163) eur, s maximální částkou 20 640 euro. Rozdíl v celkových hospitalizačních nákladech mezi muži a ženami nebyl signifikantní ( $p = 0,468$ ). Nebyla také nalezena signifikantní závislost hospitalizačních nákladů na věku pacientů ( $p = 0,900$ ).

Celkové hospitalizační náklady, zpracované pomocí metody multivariátní analýzy (tabulka 4), byly významně vyšší ve skupině pacientů léčených fomepizolem: 12 890 eur (IQR 6 910 – 16 210 eur), ve srovnání se skupinou léčenou etanolem jako antidotem: 5 590 eur (IQR 1 430 – 6 940 eur;  $p < 0,001$ ; parciální  $\eta^2 = 0,41$ ;  $R^2 = 0,84$ ). Výsledky analýzy dat z jednotlivých podskupin ukázaly, že rozdíl celkových hospitalizačních nákladů u pacientů léčených

fomepizolem versus pacientů léčených etanolem byl signifikantní jak v podskupině přeživších pacientů, tak i v podskupině zemřelých (obr. 2).

Celkové průměrné hospitalizační náklady na pacienty léčené bez aplikace antidota činily 3 610 eur (IQR 130 – 3 360 eur). Hospitalizační náklady byly významně vyšší u pacientů léčených etanolem ve srovnání se skupinou pacientů bez aplikace antidota ( $p = 0,009$ ). Medián extra výdajů na fomepizol na jednoho pacienta tvořil 4 727 eur (IQR 1 555 – 6 998 eur).

Medián celkových hospitalizačních nákladů na pacienta léčeného pomocí IHD byl 5 400 eur (IQR 1 520 – 6 910 eur). Celkové náklady na hospitalizaci u pacientů léčených pomocí kontinuálních eliminačních technik (CRRT) byly vyšší – 12 410 eur (IQR 5 380 – 16 960 eur). Při srovnání měli pacienti léčení pomocí IHD versus skupina pacientů léčených pomocí kontinuálních eliminačních technik patrný trend k nižším hospitalizačním nákladům (obr. 3). Nicméně rozdíl v celkových hospitalizačních nákladech mezi těmito dvěma modalitami byl na hranici významnosti po adjustaci na závažnost otravy ( $p = 0,047$ ).

Celkové hospitalizační náklady u pacientů léčených bez použití eliminačních metod byly 1 450 eur (IQR 650 – 2 020 eur); náklady byly významně nižší než při použití jakékoli eliminační metody (CRRT versus bez-RRT  $p < 0,001$ ; IHD versus bez-RRT  $p = 0,015$ ).

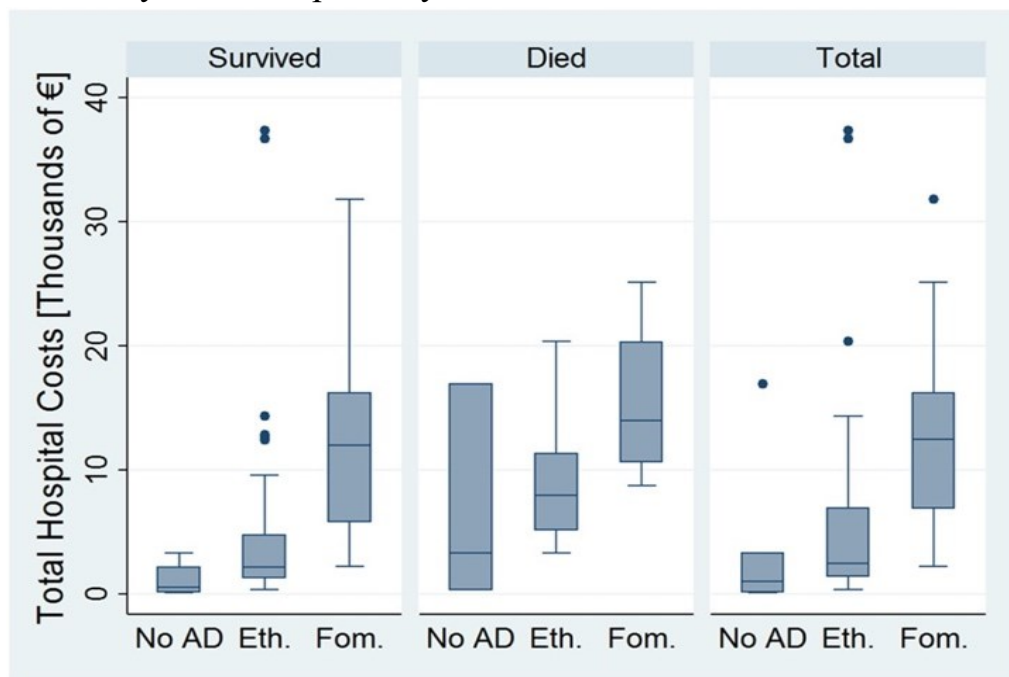
Významná závislost byla nalezena mezi celkovými hospitalizačními náklady a závažností metabolické acidózy (arteriální krevní pH při příjmu do nemocnice;  $R^2 = 0,047$ ;  $p < 0,001$ , obr. 4A). Dále byla nalezena lineární závislost mezi logaritmickou transformací celkových hospitalizačních nákladů a hladinou metanolu při příjmu do nemocnice ( $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,29$ , obr. 4B). Pacienti s nízkou sérovou hladinou metanolu, kteří byli léčeni bez použití eliminačních technik, měli také nejnižší hospitalizační náklady.

Pacienti se sníženou hladinou vědomí při příjmu do nemocnice (GCS 3–13) měli signifikantně vyšší hospitalizační náklady stejně jako jednorocní náklady po akutní intoxikaci metanolem ve srovnání s pacienty s normální úrovní vědomí (GCS 14–15; tabulka 4). Pro pacienty s GCS 14–15 hospitalizační náklady činily 3 200 eur (IQR 1 200 – 3 500 eur) versus 13 500 eur (IQR 7 000 – 16 200 eur;  $p < 0,001$ ) pro pacienty s GCS 3–13.

Ve skupině 54 pacientů přeživších otravu, kteří byli zahrnuti do dalšího sledování, pacienti se zraťovými následky otravy měli 2,4x vyšší hodnotu hospitalizačních nákladů než pacienti bez zraťových následků (obr. 5). Medián nákladů činil 10 419 eur (IQR 2 984 – 14 355 eur) versus 4 605 eur (IQR 1 303 – 4 505 eur;  $p = 0,009$ ) u pacientů bez zraťových následků otravy.

Výsledky univariantní a multivariantní regresní analýzy jednotlivých parametrů a jejich korelace s hospitalizačními náklady jsou uvedeny v tabulce 4. Závažnost intoxikace jako jeden z významných faktorů zvyšujících hospitalizační náklady byl jasně definován na modelu s GCS a délkou hospitalizace na JIP. Stupeň acidémie při příjmu do nemocnice (pH arteriální krve, sérové hladiny bikarbonátu a laktátu, aniontové okno) jako prognostický ukazatel výsledku léčby ukázala vysokou kolinearitu s GCS a délkou hospitalizace na JIP.

Po adjustaci na závažnost otravy ve vícečetném modelu regresní analýzy (tabulka 4) s následujícími nezávislými parametry, které zahrnovaly: pH, druh dialýzy, GCS, délku pobytu na JIP, anion gap, vstupní sérové hladiny metanolu, formiátu, laktátu, kreatininu, volbu antidota, klinický výstup léčby včetně zrakových a CNS následků, nárůst celkové ceny hospitalizace u pacientů léčených fomepizolem ve srovnání s náklady u pacientů léčených etanolem byl 3,3x násobný (1,7–3,8 CI 95%;  $p < 0,001$ ). Multivariantní model ukazuje, že mezi dvěma pacienty, kteří jsou přijati se stejnou mírou závažnosti intoxikace, stejnou dobou hospitalizace na JIP, stejnou volbou eliminační metody, ale léčených různými antidoty, byly celkové náklady na pacienty léčené fomepizolem 1,7–3,8krát vyšší než na pacienty léčené etanolem.



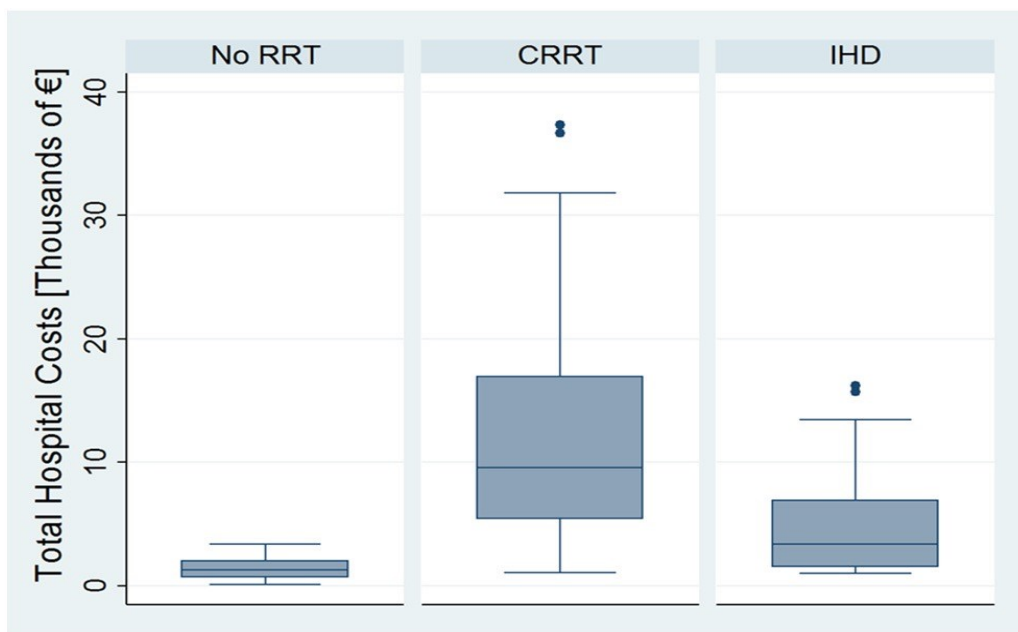
**Obrázek 2.** „Box-and-whisker“ diagram znázorňující vliv použitého antidota (fomepizol *versus* etanol) na výslednou cenu léčby u hospitalizovaných pacientů s akutní otravou metanolem (n=106), celkové hospitalizační náklady jsou prezentovány v tisících euro

Poznámky: No AD = bez antidota

**Tabulka 4.** Univariantní a multivariantní regresní analýza vlivu jednotlivých parametrů na celkové hospitalizační náklady

proměnná	Neadjustovaný geometrický průměrný poměr	p	R <sup>2</sup>	Adjustovaný průměrný geometrický poměr (95 % CI)	p	Parciální $\eta^2$	R <sup>2</sup> modelu	p modelu
Délka pobytu na JIP	2,2 (1,73-2,9)	<0,001	0,33	1,7(1,5-2,0)	<0,001	0,42	0,84	<0,001
GCS 14-15 versus 3-13	0,20(0,10-0,30)	<0,001	0,39	0,4(0,3-0,5)	<0,001	0,39		
Antidotum (F vs E)	3,3(1,9-5,8)	<0,001	0,27	3,3(1,7-3,8)	<0,001	0,41		
Antidotum (E vs Bez)	3,2(1,4-7,4)	0,009	0,20	2,7(1,6-4,4)	<0,001			
Antidotum (F vs Bez)	10,6(4,2-26,6)	<0,001	0,27	6,1(3,4-11,1)	<0,001			
CRRT vs bez RRT	8,5(5,1-14,2)	<0,001	0,47	2,0(1,4-3,0)	<0,001	0,16		
IHD vs bez RRT	3,5 (2,1-5,9)	<0,001	0,47	1,5(1,1-2,1)	0,015			
IHD vs CRRT	0,4(0,3-0,6)	<0,001	0,47	0,7(0,6-0,99)	0,047			
pH	0,04(0,02-0,08)	<0,001	0,48					
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0,9(0,88-0,93)	<0,001	0,41					
Aniontové okno	7,0(3,8-12,7)	<0,001	0,36					
S-metanol	1,9(1,6-2,4)	<0,001	0,35					
S-laktát	1,8(1,4-2,4)	<0,001	0,24					
S-kreatinin	5,6(2,8-11,1)	<0,001	0,24					
CNS následky	4,8(2,2-10,2)	<0,001	0,2					
Zrakové následky	2,4(1,2-4,7)	0,013	0,09					
Přeživší versus Zemřelí	2,2(1,1-4,4)	0,024	0,06					

**Poznámky:** GCS – Glasgow coma scale (glasgowská škála poruchy vědomí), CRRT – kontinuální eliminační metoda, RRT – eliminační metoda, IHD – intermitentní hemodialýza, AG – anion gap, S – sérová hladina při příjmu do nemocnice. Parametry v multivariantní analýze jsou řazeny podle  $\eta^2$ ; adjustovaný střední geometrický poměr >1 znamená zvýšené náklady na léčbu, <1 pak snížené náklady.



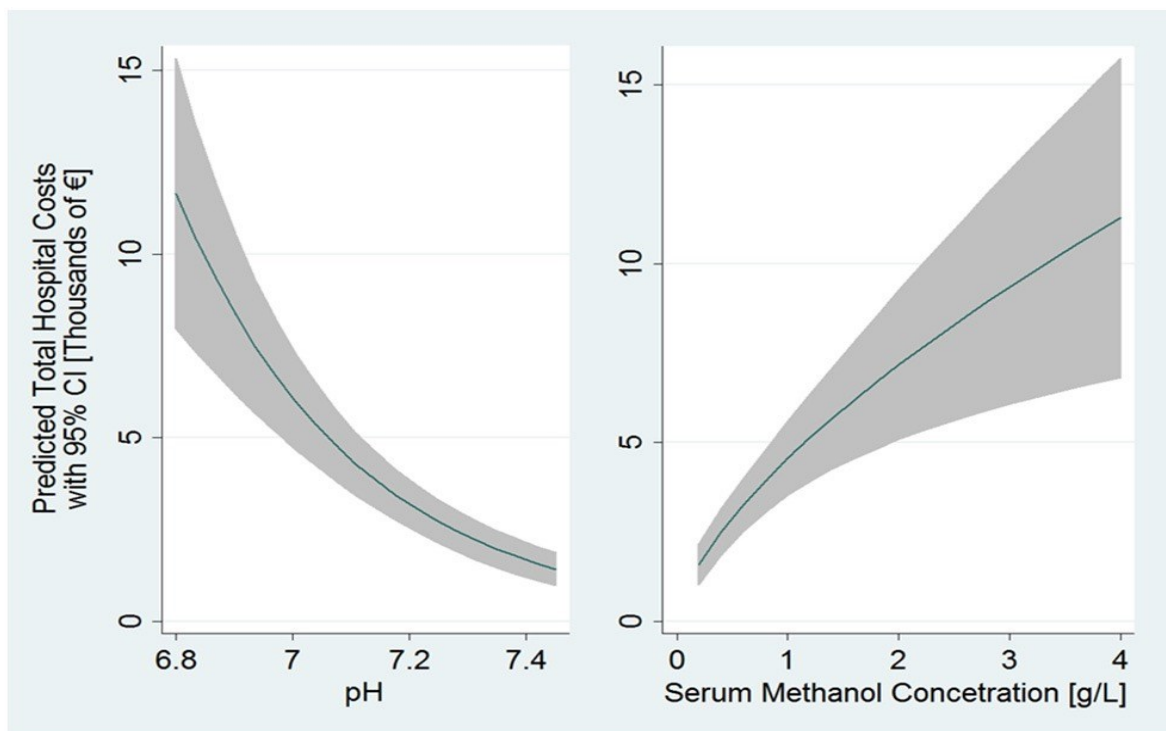
**Obrázek 3.** „Box-and-whisker“ diagram znázorňující vliv použité metody sekundární eliminace (IHD *versus* CRRT *versus* skupina pacientů bez dialýzy) na výslednou cenu léčby u hospitalizovaných pacientů s akutní otravou metanolem (n=106), celkové hospitalizační náklady jsou prezentovány v tisících euro.

Poznámky: No RRT = bez použití eliminační metody

Výsledky hodnocení kvality života pomocí dotazníku SF-36 u 54 pacientů zařazených do longitudinální studie ukázaly absenci rozdílů jak v hodnocení fyzického zdraví (PCS), tak i mentálního zdraví (MCS) mezi skupinami pacientů léčených fomepizolem a etanolem. Nebyl nalezen rozdíl i mezi skupinami s aplikací různých modalit sekundární eliminace. Jedinou signifikantní asociací byla asociace mezi PCS a věkem pacientů v době vyšetření ( $p = 0,012$ ), jakož i přítomností zrakových následků otravy ( $p = 0,014$ ).

Celkové hospitalizační náklady u pacientů s akutní otravou metanolem byly více než trojnásobné u pacientů léčených fomepizolem než u pacientů léčených metanolem po adjustaci na závažnost otravy. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v hospitalizačních nákladech mezi skupinami léčenými rozdílnými modalitami eliminačních technik (IHD *versus* CRRT). Avšak skupina léčená pomocí IHD vykazovala jistý trend nižších nákladů v porovnání s CRRT. Podobné rozdíly budou patrné i v ostatních zemích, kde je cena lidské práce relativně levná. Oproti tomu v zemích, kde je cena lidské práce vysoká, a tak

hospitalizační náklady nejsou tolik zasaženy cenou fomepizolu, pak fomepizol může díky jeho vlastnostem přispět ke zlevnění léčby. Úspory mohou být podmíněny schopností léčit pacienty s lehkou otravou mimo jednotku intenzivní péče, může být omezena potřeba časté monitorace hladin etanolu a hemodialýzy (Hovda K.E., 2008).



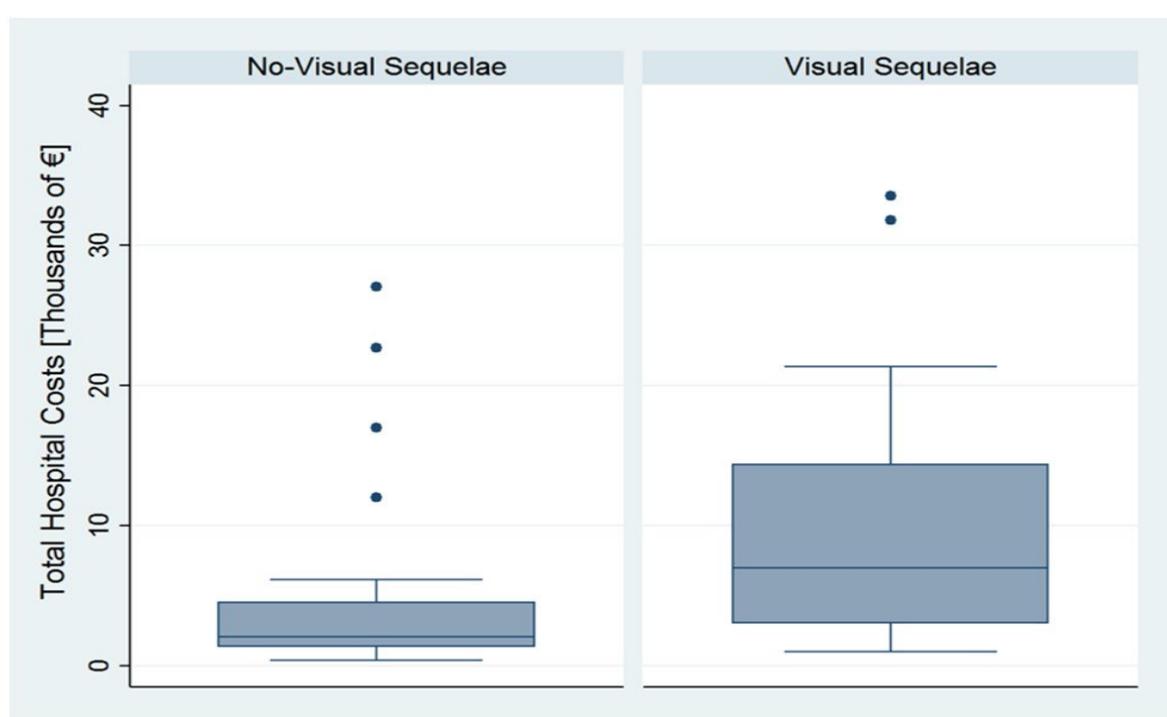
**Obrázek 4.** Vztah mezi pH arteriální krve při příjmu (A) a sérovou koncentrací metanolu při příjmu (B) a celkovými hospitalizačními náklady u pacientů s akutní otravou metanolem, v tisících euro (n=106)

V současnosti chybějí klinická data o superioritě fomepizolu nad etanolem pro léčbu akutní metanolové otravy. V dřívější publikaci naší výzkumné skupiny – kohortové studie a „quasi-case-control“ studie – komparativní studii ve smyslu klinické účinnosti etanolu a fomepizolu jako antidot, obě antidota byla shledána stejně účinná z pohledu nemocniční mortality a prevence dlouhodobých zdravotních následků u přeživších otravu pacientů (Zakharov S., 2015; Zakharov S., 2014).

Ve studii Paasmy a kol. byl nalezen určitý trend pozitivního posunu doleva (myšleno zlepšení výsledků léčby) ve skupině léčené fomepizolem poměrně ke skupině léčené etanolem dle pH arteriální krve, ale tento rozdíl nebyl signifikantní (2012). Tato retrospektivní multicentrická série kazuistik zahrnovala heterogenní skupinu pacientů léčených v Norsku v roce 1979 (n = 23)



a v letech 2002–2005 ( $n = 16$ ), v Iránu v letech 2004–2009 (Teherán,  $n = 98$ ), v Estonsku v roce 2001 ( $n = 111$ ), v Tunisku v letech 2003–2004 ( $n = 16$ ) a 2008–2010 ( $n = 18$ ). Fomepizol byl aplikován v Norsku v letech 2002–2005 v 32 (16 %) případech, toto číslo je relativně srovnatelné s množstvím pacientů léčených fomepizolem v naší skupině ( $n = 25$ ). Ve zbytku pacientů (171/203, nebo 84 %) léčených v Estonsku, Tunisku, a Iránu, byl aplikován jako antidotum pouze etanol. Autoři citované studie pozorovali: „Nakonec se zdálo, že pacienti v etanolové skupině umírají signifikantně častěji, i přes výraznou (spontánní) hyperventilaci v poměru k pacientům ve skupině fomepizolu ( $p = 0,034$ )“.



**Obrázek 5.** „Box-and whisker“ diagram znázorňující celkové hospitalizační náklady u přeživších otavu pacientů, zahrnutých do longitudinální studie ( $n=54$ ), s dlouhodobými zraťovými následky ve srovnání se skupinou bez zraťových následků. Celkové hospitalizační náklady jsou zobrazeny v tisících euro.

Realizace randomizované studie pro srovnání nákladové efektivity léčby otravy metanolem pomocí různých druhů antidot je krajně nepravděpodobná z mnoha důvodů, které zahrnují nepravidelnost těchto otrav a nedostupnost fomepizolu v místě nastalé epidemie. Také, většina těchto epidemií je limitována počtem otrávených a dobou trvání, což představuje pro plánování a uskutečnění randomizované studie výzvu. Dále obecně z důvodu nedostatečného následného

klinického vyšetřování osob přeživších otravu a absence konkrétních vyšetřovacích postupů (MRI mozku, OCT sítnice, VEP, EMG apod.) je pravděpodobné podhodnocení dlouhodobých následků otravy u přeživších pacientů.

V naší studii jsme našli signifikantní rozdíl v nemocničních nákladech mezi skupinami pacientů léčenými různými antidoty. Průměrné navýšení nákladů u jednoho pacienta bylo díky ceně fomepizolu více než 4 700 eur. Tyto navýšené náklady představovaly více 65 % celkových hospitalizačních nákladů u pacientů léčených fomepizolem. Strategie „aktivního vyhledávání případů“ během epidemie hromadných metanolových otrav, která byla již navržena, může vést ke snížení nákladů vzhledem k časnému odhalení případů intoxikace a následnému použití jednodušších léčebných postupů v časných fázích otravy (Hassanian-Maghadam A., 2015; Zakharov S., 2015). Potenciální benefit podávání fomepizolu bude patrnější u pacientů přijatých v časně fázi, před rozvojem metabolické acidózy a oční symptomatologie. Tito pacienti pak nebudou vyžadovat pobyt na jednotce intenzivní péče a významné úspory nastanou díky tomuto postupu. V naší studii u všech 25 pacientů s aplikací fomepizolu byla provedena hemodialýza, proto nebylo možné tento předpoklad ověřit.

Předchozí studie ukázaly, že klinický výstup u pacientů s otravou metanolem nezáleží na volbě antidota, použitého za hospitalizace, pokud pacienti byli léčeni na adekvátně vybaveném pracovišti s dostatkem kapacit intenzivní péče včetně přístrojového vybavení, zejména přístrojů hemodialýzy (Beatty L., 2013; Zakharov S., 2015). Na rozdíl od etanolu, fomepizol nemá nežádoucí účinky v podobě ebriety, nebo depresivní účinky na CNS. Komplexní farmakokinetika etanolu výrazně znesnadňuje adekvátní dávkování, a udržení stálé terapeutické hladiny. Avšak i přes významnou fluktuaci sérové hladiny etanolu během léčby, nebyla nalezena žádná asociace mezi výkyvy hladin a následným klinickým výstupem (Zakharov S., 2015; Roy M., 2003).

V naší studii nebyl nalezen rozdíl v kvalitě života po propuštění z nemocnice ani v doméně fyzického, ani mentálního zdraví mezi jednotlivými skupinami pacientů léčených etanolem nebo fomepizolem. Léčba fomepizolem nepředstavuje zvýšenou ochranu proti zraťovým a neurologickým následkům otravy v porovnání s aplikací etanolu jako antidota (Zakharov S., 2015, 2017). Na druhé straně, byla nalezena pozitivní závislost mezi přednemocničním podáním etanolu v rámci první pomoci u pacientů s podezřením na otravu metanolem a následným klinickým výstupem, tato data byla publikována v dřívější práci (Zakharov S., 2016).

Účinek etanolu jako antidota může být komplexnější než jen blokáda alkoholdehydrogenázy. Na animálním modelu byl prokázán pozitivní účinek etanolu při ischemicko-reperfúzním poškození mozku, ledvin, jater, a srdce. Etanol může hrát roli v prevenci post-ischemické adhezivní interakce mezi leukocyty a endoteliálními buňkami, které může jinak vést k poškození tkání a orgánů. Ischemie, způsobená edémem myelinových pochev a intraaxonálním edémem, hraje zásadní roli v kompresivním typu poškození vláken očního nervu, otoku mozku a destrukci bazálních ganglií u pacientů intoxikovaných metanolem (Nurieva O., 2016; Vaněčková M., 2014).

Intoxikace metanolem je jeden z mála stavů v klinické toxikologii, kde metody mimotělních eliminačních metod hrají zásadní roli. Podílejí se na zlepšení klinického výstupu tím, že odstraňují jak metanol, tak jeho toxické metabolity a dochází ke korekci metabolické acidózy (Zakharov S., 2014). Obě, jak intermitentní, tak kontinuální dialýza jsou rutinně používány v léčbě těchto stavů. I přes jasně definovanou úlohu těchto metod chybí jasný konsenzus ohledně komparativního klinického účinku různých módů eliminačních metod. Existují studie, které podporují superioritu intermitentní hemodialýzy nad kontinuálními metodami, hlavně na podkladě vyššího obrátu dialyzátu a tím vyšší efektivity v odstraňování toxických metabolitů (formiátu) a metanolu (Roberts D.M., 2015; Zakharov S., 2014).

V této studii byla průměrná cena léčby pacientů nižší u intermitentní hemodialýzy než průměrná cena kontinuálních eliminačních metod. Avšak rozdíl byl na hranici významnosti po adjustaci na závažnost otravy. Trend k nižším nákladům může být vysvětlen obecně nižšími náklady intermitentní dialýzy v České republice, kde úspora spočívá v levnějším setování přístroje a úspoře za dialyzační vaky, avšak také ve větší efektivitě metody. Proto byla tato metoda upřednostněna jako metoda volby v doporučení skupiny EXTRIP. Další studie však jsou nutné pro potvrzení a vysvětlení této volby (Roberts D.M., 2015).

Závažnost metabolické acidózy, sérová koncentrace laktátu a formiátu, nulová hladina sérového etanolu a úroveň vědomí při příjmu do nemocnice jsou známé prognostické faktory klinického výstupu akutní metanolové otravy (Zakharov S., 2015, 2016). V naší studii byly oba faktory, jak porucha vědomí při příjmu, tak závažnost metabolické acidózy, spojeny jak se zvýšenými hospitalizačními náklady, tak i se zvýšenými náklady jednorocní zdravotní péče po propuštění z nemocnice. Tento faktor může být vysvětlen delším pobytem na jednotce intenzivní péče, vyššími dávkami fomepizolu, délkou dialyzační léčby u závažnějších případů otravy, stejně tak zvýšenou prevalencí dlouhodobých

následků u přeživších. Sérová hladina metanolu při příjmu není sama o sobě prognostickým ukazatelem, nicméně zpravidla vyšší hladina znamená závažnější intoxikaci. Tento fakt může vysvětlit pozitivní asociaci mezi vstupní sérovou hladinou metanolu při příjmu a celkovými hospitalizačními náklady.

Prokázali jsme signifikantní závislost finančních nákladů na závažnosti otravy, existuje zde tedy kromě medicínských důvodů i důvod ekonomický pro časový aspekt léčby akutní otravy, neboť komplikace spojené s pozdním rozpoznáním příznaků a pozdním zahájením léčby vedou k vyšším medicínským i ekonomickým nárokům. V populaci pacientů zařazených do sledování jen u 11 % byla zahájena léčba otravy během 12 hodin od požití metanolu. Zlepšení tohoto ukazatele by patrně vedlo ke zlepšení klinického výstupu otrávených a nižším celkovým nákladům na léčbu.

Limitace této práce zahrnuje hlavně její dizajn, tedy nejedná se o studii randomizovanou a mohou zde být některá zkreslení. Je zde možnost rozdílu v závažnosti otravy v jednotlivých skupinách léčených různými antidoty a technikami hemodialýzy, nicméně výsledky statistické analýzy byly adjustovány na závažnost otravy. Pro upřesnění a doplnění klíčových hodnot (pokud to bylo nutné) byl vždy navázán kontakt s ošetřujícím lékařem pomocí telefonu nebo emailu. Retrospektivní časový odhad požití toxického alkoholu a další okolnosti otravy lze považovat za nepřesné. Inter-individuální rozdíly v tělesné hmotnosti, chronický alkoholismus a komorbidity mohou také hrát roli v klinickém výstupu postižených.

Konečně, ačkoli problematika nákladové efektivity různých léčebných modalit v léčbě otravy metanolem je důležitá, svou roli hraje klinický stav pacientů při příjmu a aktuální dostupnost zdravotnických zdrojů. Například pro hemodynamicky nestabilního pacienta je jasnou metodou volby kontinuální hemodialýza, intermitentní hemodialýza je pak první volbou z pohledu léčby intoxikace u hemodynamicky stabilního pacienta.

## **5.2. Klinická účinnost metod sekundární eliminace ve vztahu k výsledku léčby akutní otravy metanolem (Publikace II, III)**

Cílem studie bylo porovnat klíčové parametry klinické účinnosti, mortalitu a prevalenci dlouhodobých následků ze strany zraku a mozku, ve skupinách pacientů léčených intermitentní a kontinuální modalitami hemodialýzy. Dalším cílem bylo porovnat rychlost korekce acidémie u pacientů s těžkou metabolickou acidózou u obou uvedených modalit sekundární eliminace používaných v léčbě pacientů s akutní otravou metanolem.

Závažnost metabolické acidózy při příjmu do nemocnice je u pacientů s akutní otravou metanolem důležitým prognostickým parametrem (Paasma R., 2012; Hovda KE, 2005; Zakharov S., 2014). Je zde patrná významná korelace mezi vstupním pH arteriální krve a mortalitou, stejně jako pravděpodobností rozvoje trvalých následků v podobě poškození CNS a zraku (Zakharov S., 2014; Vaněčková M., 2014; Hubáček JA, 2015; Vaněčková M., 2015). Klíčovou pro mechanismus toxicity metanolu je oxidace na formiát a nasycení folát-dependentní detoxikace, což vede ke kumulaci kyseliny mravenčí (Liesuvuori J., 1991; Jacobsen D., 2007). Pacienti, kteří následně zemřou v důsledku akutní otravy mají typicky koncentraci formiátu  $>12$  mmol/l a trpí závažnou laktátovou acidózou (Zakharov S., 2015; Jacobsen D, 1983). Je zde předpoklad škodlivé role acidózy, která je zásadní v mechanismu toxicity metanolu.

Extrakorporální očišťovací metody eliminují jak noxu metanol, tak jeho toxický metabolit formiát (Chow MT, 1997; Zakharov S., 2014; Roberts DM, 2015). Současné doporučené postupy pro užití mimotělních očišťovacích metod, uvádějí IHD jako metodu volby, hlavně s ohledem na výrazně vyšší clearance metanolu, formiátu, nižší cenu a vyšší dostupnost (Roberts DM, 2015). Další literární údaje pak pomáhají v rozhodnutí, který pacient je vhodný k dané metodě (například, z hlediska hemodynamické stability pacienta).

Během hromadné otravy metanolem v ČR v roce 2012 v rámci observační kohortové studie jsme porovnali účinnost mimotělních očišťovacích metod z hlediska rychlosti korekce metabolické acidózy.

Léčba byla prováděna dle, v době epidemie, platných doporučených postupů AACT/EAPCT pro léčbu akutní otravy metanolem (Barceloux D.G., 2002). Roztok  $\text{NaHCO}_3$  8,4 % byl podáván intravenózně ke korekci acidózy. Roztok etanolu v koncentraci 10 % byl podáván intravenózně v dávce 7,5-8,0 ml/kg, během 1 hodiny, následovaný dávkou 1,0-2,0 ml/kg/h nebo 2,5-3,0 ml/kg/h (v průběhu dialýzy). Pokud byl podáván etanol perorálně, pak v dávce

0,7-1,0 ml/kg/h 20% roztoku v bolusech každé 3 hodiny (Zakharov S, 2015 a 2016). Dávka perorálního etanolu byla vypočítána dle průměrných farmakokinetických hodnot uvedených ve výše zmíněných doporučených postupech. Standardní udržovací dávka pro pacienty se známým abúzem alkoholu v anamnéze etanolu byla 0,46 ml/kg/h 43% perorálního roztoku. Pro lepší toleranci perorálního podání byl roztok vždy ředěn na 20% s poměrným zvýšením objemu, který pak byl podáván v dávce 0,99 ml/kg/h. U pacientů bez umělé plicní ventilace byl podáván roztok vždy v bolusech. Pro 70kilového pacienta byla bolusová dávka na každou hodinu 69,3ml 20% roztoku. Roztoky etanolu pro intravenózní a perorální podání byly připravovány *magistraliter* v nemocniční lékárně z průmyslově vyráběného a dostupného 96% etanolu. Pokud byl antidotem volby fomepizol (Fomepizole EUSA, EUSA Pharma, Francie), pak byl podáván v dávce úvodního bolusu 15 mg/kg intravenózně, ředěný v izotonickém solném roztoku, který byl dále následován podáním udržovací dávky 10 mg/kg každých 12 hodin, (nebo každé 4 hodiny za dialýzy).

Mimotělní očišťovací metoda byla zahájena vždy, když pacient splnil indikační kritéria: hladina sérového metanolu byla vyšší než 15,6 mmol/l (50 mg/dL), metabolická acidóza byla vyjádřena pH <7,3 nebo byly přítomny známky zraňovacího postižení (Barceloux D.G., 2002), volba módu očišťovací metody (IHD/EDD/CRRT) byla ovlivněna několika faktory, hlavně pak hemodynamickou stabilitou pacienta, dostupností metody v dané nemocnici, závažností intoxikace. Jen velmi malý počet pacientů byl léčen pomocí EDD, proto byly sloučeny skupiny IHD a EDD do jedné skupiny, vzhledem k blízkosti klíčových technických parametrů obou metod. Ve všech 31 případech byl k intermitentní dialýze použit roztok s bikarbonátovým pufrem (BIC 315, BIC 322, a Braun SW 139 A) s koncentrací bikarbonátu 32,6 mmol/l; pro pacienty na kontinuální dialýze pak roztok MEDISOL Bi0, Bi4, a ACCUSOL s koncentrací bikarbonátu 40 a 35,5 mmol/l. Folát, respektive kyselina listová byla aplikována pro substituci endogenního folátu.

Celkem u 81 pacientů s potvrzenou diagnózou akutní otravy metanolem byla použita mimotělní očišťovací metoda. Intermitentní dialýza byla aplikována u 35 pacientů, kontinuální očišťovací metoda pak u 41 pacientů a extendovaná denní dialýza u 5 pacientů. Pro zařazení do studie rychlosti korekce acidémie byla u 31 pacientů k dispozici dostatečná klinická a biochemická data: 13 z nich bylo léčeno pomocí IHD, 5 pacientů pomocí EDD, 13 pacientů bylo léčeno kontinuální technikou. Laboratorní data, klinické údaje při příjmu a výsledky léčby jsou prezentovány v tabulce 5.

**Tabulka 5.** Laboratorní a klinická data při příjmu, před podáním antidota nebo zahájením mimotělní eliminační metody. 18 pacientů bylo léčeno intermitentní hemodialýzou (1-13) nebo extendovanou denní dialýzou (14-18), 13 pacientů – kontinuální eliminační metodou (19-31)

	Pohlaví/ věk (roky)	pH při příjmu	pCO <sub>2</sub> (kPa)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	S-metanol (mmol/L)	S-formiát (mmol/L)	S-laktát (mmol/L)	S-etanol (mmol/L)	Osmolal gap (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	Anion gap (mmol/L)	Glykémie (mmol/L)	Kreatinin (umol/L)	Kalémie (mmol/L)	Antidotum	Foláty substitute	Klinické parametry	MAP (mm Hg)	IT/NA	Glasgow coma scale	Trvalé postižení
1	F62	7.17	3.5	9.3	30	16	2.0	0.0	30	31	6.0	76	4.8	E	No	VD.GI.F.D	113	No	15	VS
2	F52	7.20	4.6	13.7	166	15	1.5	0.0	173	25	5.2	44	4.0	E	FA	GI	100	No	15	VS,CS
3	F58	7.14	2.5	6.0	38	11	2.5	36**	52	35	11.3	84	4.6	E	No	GI.D.F.IE	127	No	13	-
4	F58	7.11	3.4	7.8	105	18	2.1	3.0	91	24	7.0	71	4.2	F	No	VD.GI	117	No	15	-
5	F62	7.08	2.7	5.7	55	17	0.9	11**	74	18	5.6	79	5.4	E	No	F.IE	120	No	14	CS
6	M42	6.57	5.2	3.4	36	ND	14.3	0.0	39	47	10.4	126	4.9	E	FLA	GI.C.S.RA.	70	Yes	3	Úmrtí
7	M58	6.79	2.8	4.4	112	ND	7.6	0.0	122	45	5.6	175	4.7	E	FA	C.S.	93	Yes	5	VS.CS
8	M73	7.16	4.0	11.4	31	13	1.7	17**	34	40	7.7	81	5.2	F	FLA	VD.D.	113	No	15	VS.
9	M50	7.24	2.7	8.8	20	ND	ND	0.0	22	37	6.4	109	5.1	E	FLA	-	127	No	14	-
10	M66	7.21	1.8	8.3	3	15	0.5	0.0	3	35	7.4	115	2.8	E	FA	GI.VD.HA	115	No	15	Úmrtí*
11	M40	7.05	1.0	2.0	49	ND	3	0.0	54	38	9.3	115	5.3	F	FLA	GI.VD.D.	98	No	15	-
12	M66	7.24	2.4	7.6	31	ND	2.5	ND	33	40	11.5	95	4.7	E	FLA	VD.HA.	118	No	15	-
13	M66	7.17	1.9	5.4	6	10	1.0	ND	7	36	8.8	110	5.6	E	FLA	VD.	105	No	15	-
14	M38	6.79	ND	4.4	149	25	8.1	0.0	162	51	8.0	143	8.2	E	No	CP.D.GI.VD.C.	96	No	3	Úmrtí
15	M30	6.71	ND	4.3	87	20	11.4	0.0	128	55	18.4	175	5.0	F	FA	VD.D.C	79	No	3	VS.CS.
16	M37	7.25	ND	13.8	12	14	1.1	0.0	14	38	6.1	109	3.7	F	No	GI.VD	80	No	15	VS.CS.
17	F33	6.99	ND	7.2	10	14	6.4	0.0	11	31	9.4	110	4.5	E.F.	No	GI.D.CP.	93	No	15	CS.
18	F48	6.94	ND	7.6	56	16	8.0	0.0	61	33	15.8	105	4.9	F	FA	CP.D.GI.VD.C.	84	Yes	3	Úmrtí
Průměr	52	7.05	2.96	7.3	55	15.7	4.4	4.2	62	36.6	8.9	107	4.87	-	-	-	104		-	-
CI 95%	7	0.10	0.70	1.6	24	2.3	2.1	5.2	26	4.6	1.8	17	0.53	-	-	-	9		-	-
19	M48	6.82	2.8	3.2	62	20	7.6	0.0	90	36	13.0	167	5.1	E	FA	D.CP.C	70	Yes	3	VS.CS
20	M62	6.65	4.3	3.2	42	16	12.4	0.0	108	45	15.0	178	8.3	E.F	FA	VD.D.CP.HA.C	57	Yes	3	Úmrtí
21	M60	6.77	1.3	2.5	22	12	7.0	0.0	41	32	11.9	127	4.8	F	FA	VD.GI.D.CP	47	Yes	15	CS
22	M59	6.58	2.1	5.3	0	21	5.0	0.0	8	38	10.5	115	4.9	No	No	D.VD.C.	70	Yes	3	Úmrtí
23	M33	6.72	3.2	2.9	29	15	16.3	0.0	34	49	19.5	199	5.4	E	FLA	VD.GI.C	60	Yes	5	VS.CS
24	F48	6.65	3.2	3.6	56	9	9.5	0.0	62	46	15.0	102	6.7	F	No	GI.D.VD.C.	104	No	3	VS.CS.
25	F57	6.63	4.6	3.4	33	ND	15.6	0.0	35	42	16.8	78	5.7	E	No	CP.D.GI.VD.C.	100	Yes	6	Úmrtí
26	F28	6.80	1.9	2.1	44	ND	2.9	0.0	48	48	5.1	93	5.3	E	FLA	D.GI.C.	91	No	6	CS.
27	M69	7.21	4.4	12.8	45	17	3.6	0.0	73	30	10.5	81	6.7	E	FA	VD.D.GI.C	107	No	6	VS
28	M63	6.93	2.3	7.0	100	ND	6.1	0.0	109	34	6.9	106	4.8	E	FA	CP.D.VD.HA	80	No	12	Úmrtí
29	F56	6.79	5.3	6.0	67	3	5.6	0.0	73	55	17.2	142	4.4	F.E	FLA	C.	98	Yes	3	Úmrtí
30	M63	6.94	3.5	6.6	123	ND	ND	0.0	134	49	13.4	118	4.6	F	FLA	C	97	No	3	Úmrtí
31	F16	6.74	4.3	4.5	12	13	7.1	0.0	13	39	12.5	191	6.6	F	FLA	GI.C.S.	70	Yes	3	Úmrtí
Průměr	51	6.79	3.32	4.9	49	14.0	8.2	0.0	64	41.8	12.9	131	5.64	-	-	-	86		-	-
CI 95%	10	0.10	0.73	1.7	21	4.3	2.8	0.0	23	4.6	2.4	25	0.68	-	-	-	11		-	-
P		<b>0.001</b>	0.463	<b>0.048</b>	0.693	0.434	<b>0.029</b>		0.911	0.123	<b>0.009</b>	0.100	0.071	-	-	-	<b>0.013</b>		-	-

**Tabulka 6A.** Korekce acidémie a technické parametry hemodialýzy u pacientů léčených pomocí intermitentní hemodialýzy (IHD 1-13) a extendované denní dialýzy (EDD 14-18).

Pacient	pH korigované	$\Delta$ pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> korigované (mM)	$\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	Délka HD dokorekce* (h)	Průměrná doba do $\Delta$ pH 0.01 (h)	Průměrná doba do $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mM (h)	Průměrná $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM) během 1 h HD	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM) podaný i.v.	Krevní průtok. mL/min	Průtok dialyzátu. mL/min	Dialyzační roztok	Typ hemofiltru	Povrch hemofiltru, m <sup>2</sup>	Antikoagulace	Komplikace
1	7.46	0.28	23.6	14.3	3	0.107	0.210	4.77	0	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
2	7.45	0.25	21.2	7.5	2	0.080	0.267	3.80	0	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	-	0
3	7.36	0.22	26.7	20.7	2	0.091	0.097	10.40	80	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
4	7.41	0.30	14.4	19.0	3	0.100	0.158	6.33	0	200	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	SC
5	7.39	0.31	16.5	10.8	2	0.065	0.185	5.40	40	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
6	7.40	0.44	25.2	18.7	3	0.068	0.160	6.23	80	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.3	H	0
7	7.33	0.26	15.5	11.1	2	0.077	0.180	5.55	300	250	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
8	7.32	0.16	27.4	16.0	2.5	0.156	0.160	6.40	0	200	500	BIC 315	Formula Bellco	1.5	H	0
9	7.39	0.15	23.5	14.7	2	0.133	0.136	7.35	100	300	500	BIC 322	Fresenius F 4008S	1.5	H	0
10	7.35	0.14	25.3	17.0	2.5	0.179	0.147	6.80	0	200	500	Braun SW139A	Fresenius F 4008S	1.4	H	0
11	7.44	0.39	17	15	6	0.154	0.400	2.50	140	300	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
12	7.45	0.21	20	12.4	2	0.095	0.161	6.20	180	300	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
13	7.4	0.23	22.5	17.1	3	0.130	0.180	5.70	25	200	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
14	7.31	0.55	20.5	15.6	4	0.073	0.260	3.90	600	150	100	BIC 322	Aquarius	1.9	C	RA.SC
15	7.37	0.18	25.3	9.2	2	0.111	0.217	4.60	1200	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	Zastaveno po 10 h pokračuje CUVHD
16	7.34	0.09	22	8.2	1.5	0.167	0.183	5.50	0	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	0
17	7.39	0.12	29.6	13.4	2	0.167	0.150	6.70	400	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	0
18	7.38	0.13	24.5	8.8	2	0.077	0.230	4.40	480	200	500	BIC 322	Braun	1.5	C	Selhání EDD, pokračuje IHD
Průměr	7.39	0.25	22.3	13.9	2.6	0.113	0.193	5.67	201	222	444	-	-	-	-	-
CI 95%	0.02	0.06	2.2	2.1	0.5	0.019	0.033	0.90	150	20	53	-	-	-	-	-

CI 95% = 95% konfidenční interval,  $\Delta$  pH – změna pH v arteriální krvi,  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – změna koncentrace standardního bikarbonátu, C – citrátová antikoagulace, H – heparin, RA – „rebound“ acidózy, SC – sražení hemodialyzačního setu. Složení membrány hemofiltru – polysulfon; \*\* - trvání hemodialýzy od spuštění do prvního měření, kde pH bylo vyšší než 7.30 bylo považováno za čas nutný k dosažení korekce acidózy.



**Tabulka 6B.** Korekce acidémie a technické parametry hemodialýzy u pacientů léčených pomocí kontinuální hemodialýzy

Pacient	pH korigované	$\Delta$ pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> korigované (mmol)	$\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol)	Délka HD do korekce ** (h)	Průměrná doba do $\Delta$ pH 0.01 (h)	Průměrná doba do $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mmol (h)	Průměrná $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol) během 1 h of HD	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol) podané i.v.	Krevní průtok. mL/min	Průtok dialyzátu (ultrafiltrátu) FR. mL/min	Hemodialyzační mód	Použitý dialyzační roztok	Použitý hemofiltr	Pocha hemofiltru, m <sup>2</sup>	Antikoagulace	Komplikace
19	7.39	0.57	24.8	21.6	14.5	0.254	0.671	1.49	400	200	0 (40***)	CVVH	Medisol Bi4	Fresenius multifiltrate	1.9	H	0
20	7.38	0.73	20.0	16.8	10.0	0.137	0.595	1.68	400	100	33.3	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
21	7.35	0.56	21.4	18.9	14.0	0.250	0.741	1.35	200	250	41.7	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
22	7.38	0.8	21.7	16.4	6.0	0.075	0.366	2.73	260	200	75 (100***)	CVVHDF	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
23	7.40	0.65	24.0	21.1	6.5	0.100	0.308	3.25	700	150	50	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
24	7.43	0.78	24.6	21	8.0	0.103	0.381	2.63	550	150	50	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
25	7.35	0.72	20.2	16.8	8.0	0.111	0.476	2.10	800	100	33.3	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.8	H	0
26	7.31	0.51	18.2	16.1	7.0	0.137	0.435	2.30	650	100	16.6 (30***)	CVVHDF	Medisol BIO	Kimal Hygiea	1.6	H	0
27	7.28	0.38	19.4	13.6	12.0	0.316	0.882	1.13	500	100	16.6	CVVHD	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.4	H	0
28	7.34	0.41	25.3	18.3	12.0	0.293	0.656	1.53	200	130	26.6 (30***)	CVVHDF	Medisol BIO	Fresenius multifiltrate	1.4	H	0
29	7.39	0.6	26.0	20	14.0	0.233	0.700	1.43	100	100	0 (50***)	CVVH	Medisol BIO	Aquarius	1.9	H	BL,RA
30*	7.38	0.44	26.1	19.5	3.5	0.079	0.179	5.57	1100	150	20	CVVHD	Accusol	Aquarius	1.7	H	0
31	7.35	0.61	26.7	22.2	22.5	0.369	1.010	0.99	40	100	0 (40***)	CVVH	Medisol BIO	Aquarius	1.9	H	0
Mean	7.37	0.60	23.0	18.6	10.6	0.189	0.570	2.17	450	141	37.9	-	-	-	-	-	-
CI 95%	0.02	0.08	1.8	1.6	3.0	0.061	0.140	0.74	180	30	9.9	-	-	-	-	-	-
P <sub>IHD</sub> /CVVHD	0.192	0.000	0.629	0.001	0.000	0.024	0.000	0.000	0.017	0.000	0.000	-	-	-	-	-	-

CI 95% = 95% konfidenční interval,  $\Delta$  pH – změna pH v arteriální krvi,  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> – změna koncentrace standardního bikarbonátu, C – citrátová antikoagulace, H – heparin, RA – „rebound“ acidózy, SC – sražení hemodialyzačního setu. Složení membrány hemofiltru – polysulfon; \*\* - trvání hemodialýzy od spuštění do prvního měření, kde pH bylo vyšší než 7.30 bylo považováno za čas nutný k dosažení korekce acidózy.

**Tabulka 7.** Doba potřebná pro vzestup arteriálního pH o 0.01 v návaznosti na vstupní arteriální pH u pacientů na intermitentní hemodialýze a extendované denní dialýze (IHD/EDD) *versus* kontinuální očišťovací metodě (CRRT).

pH rozpětí	IHD/EDD		CRRT		Signifikance (p)
	Čas pro $\Delta$ pH 0,01 (min)	Počet pacientů ve skupině	Čas pro $\Delta$ pH 0,01 (min)	Počet pacientů ve skupině	
$\leq 6,6$	4,1	1	4,5	1	---
6,6-6,7	4,1	1	6,4	4	---
6,7-6,8	4,5	4	7,4	8	<b>0,030</b>
6,8-6,9	4,5	4	8,2	12	<b>0,012</b>
6,9-7,0	4,6	6	8,2	12	<b>0,020</b>
7,0-7,1	4,6	8	8,2	12	<b>0,023</b>
7,1-7,2	5,8	14	8,2	12	<b>0,026</b>
7,2-7,3	6,2	18	8,2	13	<b>0,020</b>

$\Delta$ pH – změna pH arteriální krve, IHD/EDD – intermitentní hemodialýza/extendovaná denní dialýzy, CRRT – kontinuální očišťovací metoda.

**Tabulka 8.** Doba potřebná ke zvýšení koncentrace standardního bikarbonátu o 1 mmol/L v závislosti na koncentraci standardního bikarbonátu při příjmu pacienta na intermitentní hemodialýze a extendované denní dialýze (IHD/EDD) *versus* kontinuální očišťovací metodě (CRRT).

Standardní $\text{HCO}_3^-$ rozpětí při příjmu, (mmol/L)	IHD/EDD		CRRT		Signifikance (p)
	Čas pro $\Delta\text{HCO}_3^-$ 1 mmol/L (min)	Počet pacientů ve skupině	Čas pro $\Delta\text{HCO}_3^-$ 1 mmol/L (min)	Počet pacientů ve skupině	
2,0-4,0	16,8	2	28,8	7	0,1100
4,0-5,0	13,2	5	3,4	8	<b>0,0110</b>
5,0-6,0	10,8	8	32,4	10	<b>0,0004</b>
6,0-7,0	10,8	8	32,4	12	<b>0,0010</b>
7,0-8,0	10,8	12	32,4	12	<b>0,0005</b>
8,0-9,0	10,8	14	32,4	12	<b>0,0004</b>
9,0-10,0	11,4	15	32,4	12	<b>0,0004</b>
10,0-11,0	11,4	15	32,4	12	<b>0,0004</b>
11,0-12,0	10,8	16	32,4	12	<b>0,0004</b>
12,0-13,0	10,8	16	36,0	13	<b>0,0002</b>
13,0-14,0	12,0	18	36,0	13	<b>0,0002</b>

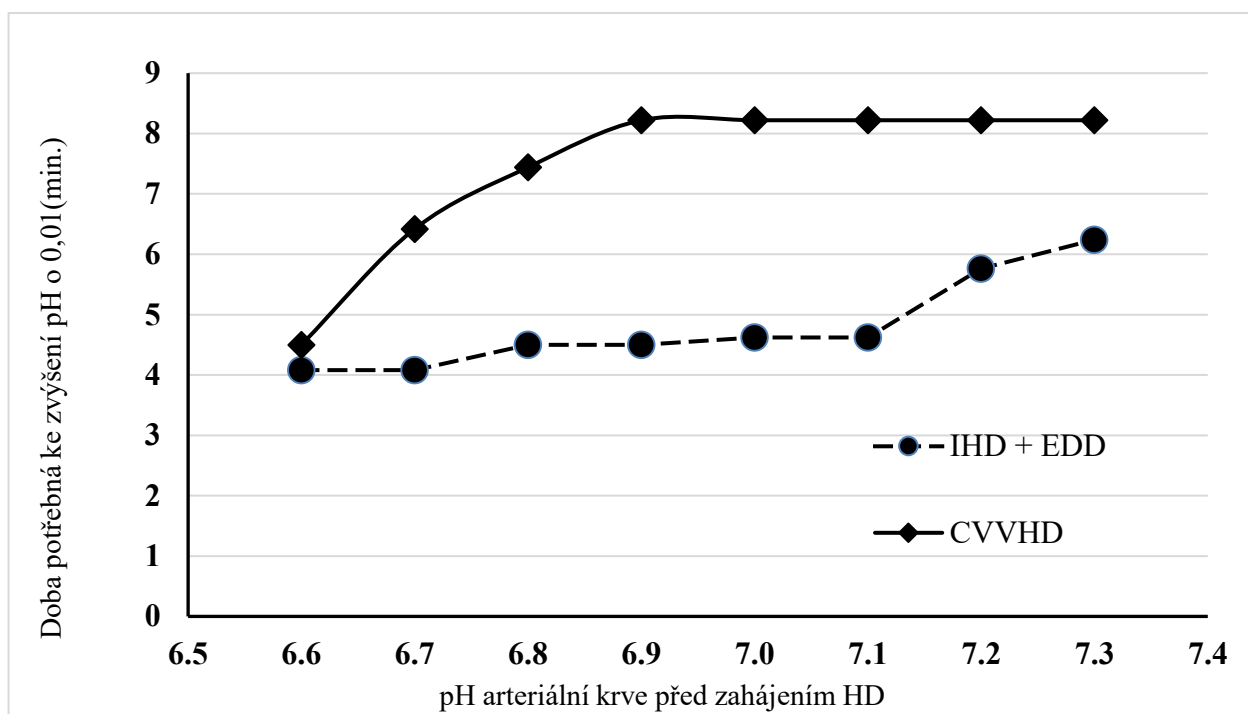
$\Delta \text{HCO}_3^-$  – změna koncentrace bikarbonátu v arteriální krvi, IHD/EDD – intermitentní hemodialýza/extendovaná denní dialýza, CRRT – kontinuální očišťovací metoda.

**Tabulka 9.** Multivariantní regresní analýza parametrů významných pro zvýšení pH arteriální krve ( $R^2=0,781$ ).

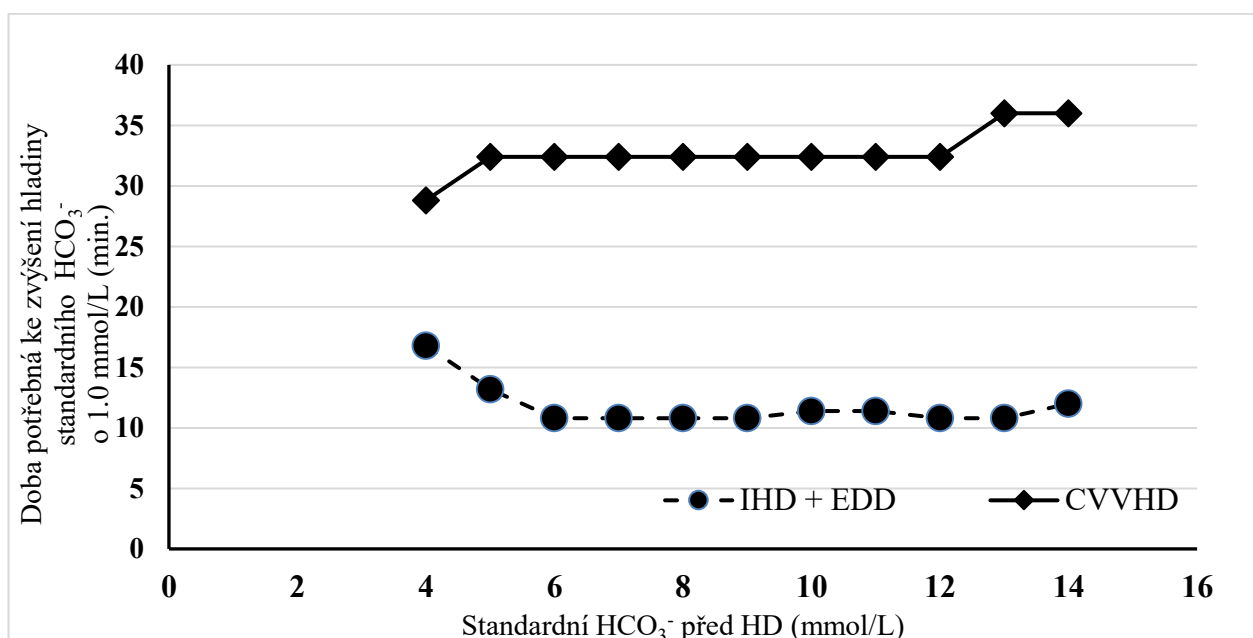
Parameter	Regression coefficient	Standard Error	t-stat	p-value	95% Confidence Interval		Partial Eta Squared
					LB	UB	
Intercept	0,209	0,036	5,872	<0,001	0,136	0,282	0,561
$\Delta$ pH	-0,385	0,058	-6,653	<0,001	-0,503	-0,266	0,621
NaHCO <sub>3</sub>	<0,001	<0,001	7,490	<0,001	<0,001	<0,001	0,675
DFR	-0,001	<0,001	-2,118	0,044	<0,001	<0,001	0,142

Počítáno s  $\alpha = 0,050$ . LB – nižší vazba; UB – vyšší vazba.

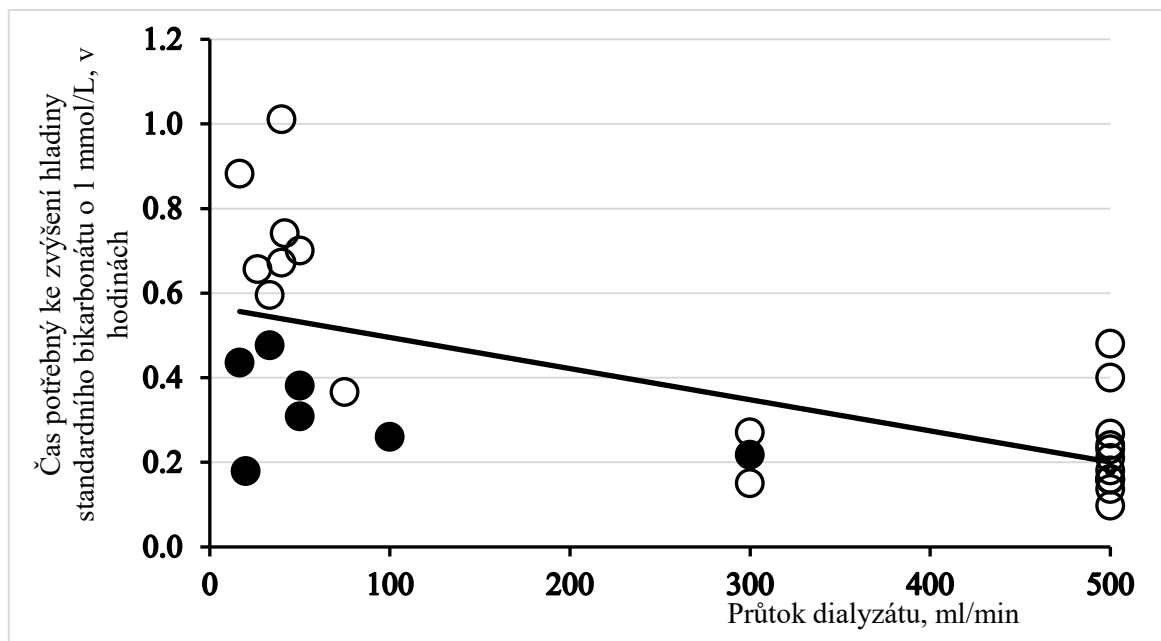
$\Delta$  pH – rozdíl mezi počáteční a korigovanou hodnotou pH v arteriální krvi; NaHCO<sub>3</sub> – množství substituovaného bikarbonátu; DFR – průtok dialyzátu/efluentu



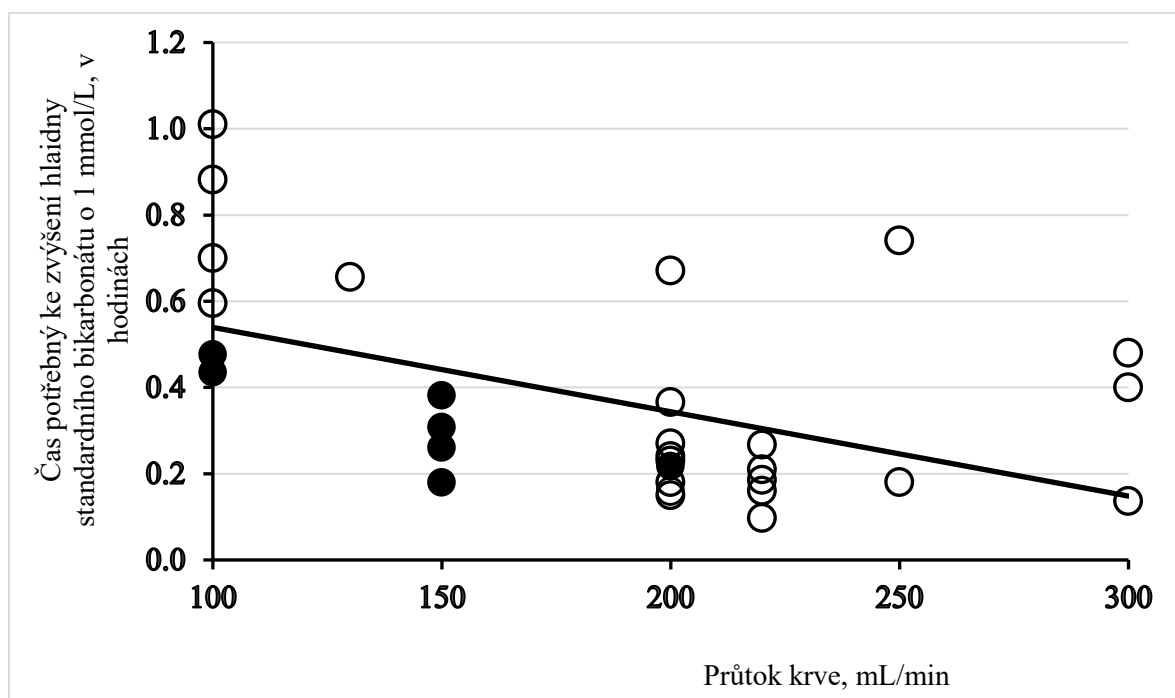
**Obrázek 6.** Doba potřebná ke zvýšení arteriálního pH o 0,01 v závislosti na arteriálním pH před zahájením mimotělní eliminace. IHD – intermitentní hemodialýza, EDD – extendovaná denní dialýza, CVVHD – kontinuální hemodialýza.



**Obrázek 7.** Doba potřebná ke zvýšení koncentrace standardního bikarbonátu o 1,0 mmol/L v závislosti na hladině standardního bikarbonátu před zahájením mimotělní eliminace. IHD – intermitentní hemodialýza, EDD – extendovaná denní dialýza, CVVHD – kontinuální hemodialýza.



**Obrázek 8.** Průměrný čas pro korekci standardního bikarbonátu o 1 mmol/L *versus* průtok dialyzátu ( $r=0,677$ ;  $p<0,001$ ,  $n=31$ ). Plné kroužky představují pacienty, kterým bylo podáno více než 500 mmol NaHCO<sub>3</sub>. Průtok dialyzátu znamená v případě hemofiltrace a hemodiafiltrace průtok efluentu.



**Obrázek 9.** Průměrný čas ke korekci standardního bikarbonátu o 1 mmol/L *versus* průtok krve ( $r=0,485$ ;  $p=0,006$ ,  $n=31$ ). Plné kroužky představují pacienty, kterým bylo podáno více než 500 mmol NaHCO<sub>3</sub>.

Pacienti léčení modalitou CRRT měli při příjmu těžší metabolickou acidózu, s nižším pH arteriální krve a hladinou standardního bikarbonátu a vyšší hladinu sérového laktátu ve srovnání se skupinou pacientů na IHD. Měli také vyšší hladinu glykémie, pravděpodobně z důvodu závažnější otravy. Byla u nich přítomna také vyšší hladina kreatininu a draslíku, ne však statisticky signifikantní.

Ve skupině CRRT bylo více pacientů přijatých v kómatu (11/13 pro CRRT *versus* 5/18 pro IHD,  $p=0,002$ ). Skupiny se nelišily ve volbě antidota (fomepizolu a etanolu), a v četnosti případů substituce folátu (6/13 *versus* 7/18);  $p=0,686$ ; a 11/18 *versus* 10/13;  $p=0,353$ ). Počet pacientů s nepříznivým výsledkem léčby (úmrtí nebo následky ze strany zraku a CNS) byl vyšší ve skupině léčené kontinuální očišťovací metodou (13/13 *versus* 12/18;  $p=0,020$ ).

Technická data pro parametry mimotělní očišťovací metody jsou uvedena v tabulce č. 2. Čas potřebný k zvýšení pH o hodnotu 0,01 byl kratší u pacientů se závažnější metabolickou acidózou při příjmu, což odráží intravenózní podání  $\text{NaHCO}_3$  před zahájením a během první hodiny dialýzy (tabulka 7). Čas potřebný ke zvýšení pH (korekci acidózy) byl signifikantně kratší ve skupině léčené IHD u pacientů se stejnou mírou acidózy před zahájením eliminace i přes to, že ve skupině léčené CRRT bylo podáno větší množství  $\text{NaHCO}_3$  (obr. 5).

Čas potřebný pro zvýšení hladiny bikarbonátu o 1 mmol/l ve skupině pacientů na IHD byl signifikantně kratší při srovnání s pacienty se stejnou hladinou ve skupině CRRT (obr. 6 a tabulka 8).

Rychlost zvýšení koncentrace standardního bikarbonátu o 1 mmol/l byla vyšší při zvýšeném průtoku dialyzátu/efluentu (obr. 8) a při vyšším průtoku krevní pumpou. (obr. 9). Z těchto grafů je patrné, že korekce acidózy byla urychlena podáním intravenózního bikarbonátu.

Z výsledků univariantské regresní analýzy je patrné, že čas potřebný pro zvýšení hladiny standardního bikarbonátu o 1 mmol/l koreloval s těmito parametry:

- a. Modalita dialýzy ( $r=0,724$ ;  $p<0,001$ );
- b. Množství podaného bikarbonátu ( $r=0,873$ ;  $p<0,001$ )
- c. Průtok dialyzátu/efluentu ( $r=-0,677$ ;  $p<0,001$ )
- d. Krevní průtok ( $r=-0,485$ ;  $p=0,006$ )
- e. Hladina sérového kreatininu ( $r=0,415$ ;  $p=0,020$ )
- f. Plocha hemofiltru ( $r=0,387$ ;  $p=0,027$ )

Nebyla nalezena žádná závislost mezi rychlostí korekce hladiny bikarbonátu a věkem, pohlavím, váhou pacienta, hladinou sérového metanolu, formiátu, laktátu, a glykémie při příjmu ani množstvím substituovaného folátu.

Výsledky multivariantní regresní analýzy jednotlivých proměnných, které ovlivňují rychlost korekce acidémie je uveden v tabulce č. 9. Do multivariantní analýzy byly zahrnuty následující parametry: čas potřebný ke zvýšení pH o 0,01, pH arteriální krve před zahájením dialýzy,  $\Delta$  pH během dialyzačního sezení, množství substituovaného  $\text{NaHCO}_3$ , sérová hladina kreatininu, průtok dialyzátu/efluentu, krevní průtok, povrch dialyzační kapsle.

Tři nezávislé proměnné zahrnuté do statistického modelu vysvětlují 78,1 % rozptyl v rychlosti korekce acidémie: rozdíl mezi počáteční a korigovanou hodnotou pH v arteriální krvi, množství substituovaného bikarbonátu a průtok dialyzátu/efluentu.

Komplikace během dialýzy byly spatřeny u jednoho případu ve skupině CRRT (krvácení a následný návrat („rebound“) acidémie při zastavení dialýzy), v jednom případě IHD (sražení hemofiltru) a u třech případů EDD (jedenkrát sražení hemofiltru a „rebound“ acidémie, jedenkrát sražení hemofiltru s následným pokračováním IHD a jedenkrát zastavení EDD s následným pokračováním CRRT pro hemodynamickou nestabilitu). V obou případech návratu acidózy z důvodu subterapeutické hladině etanolu po předčasně ukončené mimotělní eliminační metodě byl etanol použit jako antidotum (tabulka 6.).

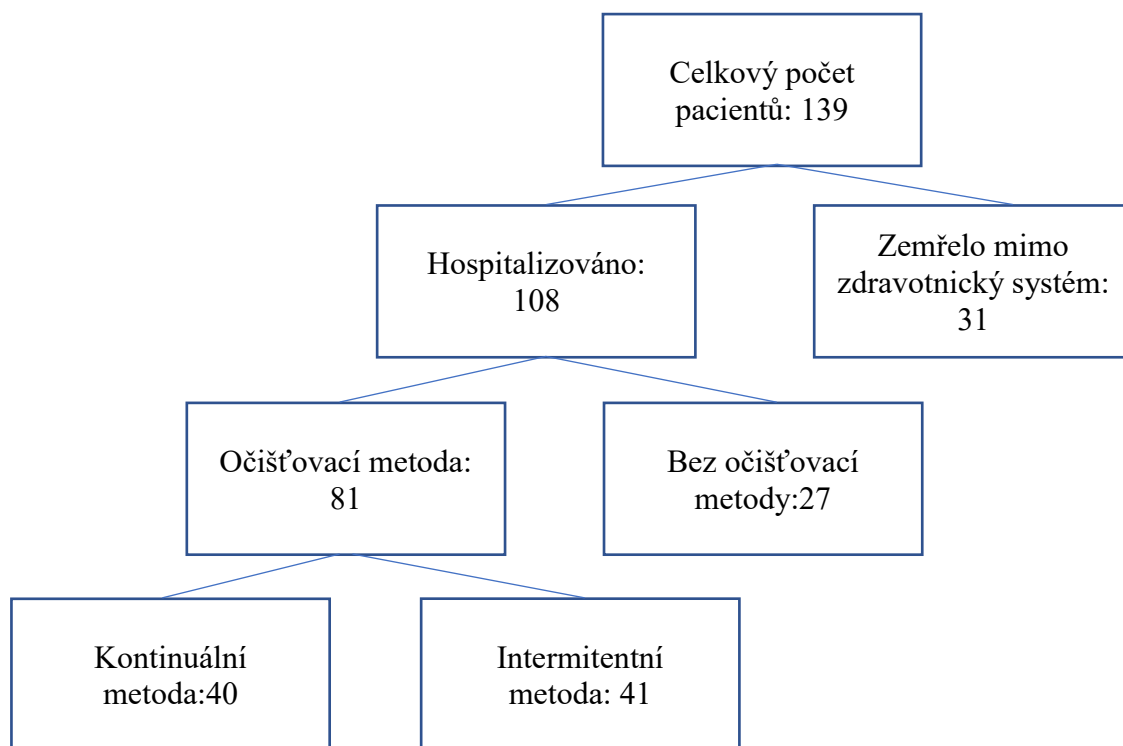
*Srovnání kontinuálních a intermitentních metod sekundární eliminace z hlediska klinického výstupu.*

Z celkem 139 případů akutních otrav metanolem, které se objevily v časovém období od 3. září 2012 do 31. prosince 2015, bylo 108 pacientů léčeno v nemocničních zařízeních (obr. 10). Mimotělní eliminační metoda byla v rámci léčby aplikována celkem u 81 pacientů (IHD u 36, EDD u 5, a CRRT u 40 pacientů). Vzhledem k nízkému počtu pacientů léčených pomocí EDD byli tito pacienti zahrnuti do skupiny pacientů léčených IHD pro potřeby další analýzy, z důvodu technické podobnosti těchto metod.

Laboratorní data a klinické příznaky pacientů jsou prezentována v tabulkách 10 a 11. Časový průběh přijetí do nemocnice byl ve vztahu k požití následující: 9 % pacientů bylo přijato během prvních 12 hodin od požití, 21 % během 13–24 hodin od požití, 38 % během 25–48 hodin od požití a 15 % více než 48 hodin od požití. V 17 % případů nebylo možné tento interval stanovit. Typ požitého alkoholu byl znám u 78 případů a přibližné množství u 65 případů.



Všechny vzorky požitého alkoholu obsahovaly metanol, ale jeho procentuální obsah se pohyboval od poměru 20 % metanol/ 80 % etanol do poměru 50 % metanol/ 50 % etanol. Průměrná délka hospitalizace a klinické výstupy jsou prezentovány v tabulce 12.



**Obrázek 10.** Vývojový diagram počtu pacientů s akutní otravou metanolem v rámci studie

Ve skupině IHD byly zaznamenány 2 případy sražení filtru koagulem, dva případy závažné hypotenze a jedna epizoda návratu metabolické acidózy (rebound fenomén) z důvodu sraženého hemofiltru. Nejčastěji uváděné komplikace během dialýzy byly: delirium tremens (n=3), krvácení z důvodu trombocytopenie nebo heparinizace (n=3). Ostatní komplikace zahrnovaly plicní embolii, pneumonii, sepsi a tromboflebitidu (vše n=1). U pacientů léčených pomocí CRRT byla zaznamenána jedna epizoda návratu metabolické acidózy po ukončení CVVHD z důvodu sražení hemofiltru. Ostatní komplikace byly tyto: pneumonie (n=8), *delirium tremens* (n=6), sepse (n=4) a krvácení z důvodu heparinizace (n=2). Všichni pacienti s výskytem *delirium tremens* měli anamnézu chronického abúzu alkoholu a komplikace se vyskytla vždy při ukončení podávání antidota etanolu. Z dalších komplikací byly pozorovány: elevace sérové hladiny pankreatické amylázy (n=1), paréza *nervus abducens* (n=1), sepse (n=1) a anasarka (n=1).

**Tabulka 10.** Základní klinické charakteristiky a laboratorní data při příjmu ve skupinách pacientů léčených různými modalitami eliminačních technik, IHD *versus* CRRT (n=81; průměr s 95% CI)

Skupina	Věk, roky	S-MetOH g/l	S-EtOH g/l	S-fomriát g/l	S-latát mmol/l	pCO <sub>2</sub> kPa	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l	BD mmol/l	kreatinin	glykémie	pH arteriální krve	Čas do kontaktu
IHD (n=41)	50,4±4,2	1,31±0,35	0,45±0,29	0,59±0,14	4,4±1,6	4,5±1,8	11,3±2,2	-16,5 ±3,2	93,3±9,5	8,5±1,2	7,17±0,07	41,7±7
CRRT (n=40)	51,5±4,2	1,87±0,53	0,22±0,24	0,68±0,14	7,1±1,7	4,1±0,7	8,0±2,0	-21,7 ±4,2	110±13,0	11,2±1,8	6,96±0,08	36±6
Celkem (n=81)	50,9±2,9	1,59±0,32	0,33±0,19	0,63±0,09	5,9±1,2	4,3±0,9	9,6±1,5	-19,1 ±2,6	101±8,1	9,8±1,1	7,06±0,06	39±5
P <sub>IHD/CRRT</sub>	0,724	0,079	0,230	0,208	0,024	0,609	0,024	0,048	0,042	0,012	<0,001	0,274

Poznámky: IHD=intermitentní hemodialýza, CRRT=kontinuální eliminační technika (kontinuální hemodialýza, hemofiltrace nebo hemodiafiltrace), S-MetOH=sérová hladina metanolu při příjmu do nemocnice, S-EtOH=sérová hladina etanolu při příjmu do nemocnice, S-formiát=sérová hladina kyseliny mravenčí při příjmu do nemocnice, S-laktát=sérová hladina laktátu při příjmu do nemocnice, BD=deficit bází.

**Tabulka 11.** Klinické příznaky při příjmu ve skupinách pacientů léčených různými modalitami eliminačních technik, IHD *versus* CRRT (n=81; průměr s 95 % CI)

Skupina	MAP mmHg	GCS	Kóma n (%)	Dechová frekvence l/min.	Umělá plicní ventilace n (%)	Srdeční frekvence l/ min.	Vazopresory/ inotropika n (%)	Poruchy zraku n (%)	Dyspnea n (%)	GI známky n (%)	Srdeční /dechová zástava n (%)	Alkoholismus n (%)
IHD (n=41)	106,1±6,0	13±2	8 (20)	19±1	9 (22)	87±5	6 (15)	17 (41)	11 (27)	21 (51)	2 (5)	19 (46)
CRRT (n=40)	96,0±7,1	8±2	25 (63)	20±2	28 (70)	96±7	23 (58)	22 (55)	22 (55)	23 (58)	5 (13)	20 (50)
Celkem (n=81)	101±4,9	10±1	35 (41)	19±1	37 (46)	92±4	29 (36)	39 (48)	33 (41)	44 (54)	7 (9)	39 (48)
P <sub>IHD/CRRT</sub> )	0,026	<0,001	<0,001	0,257	<0,001	0,041	<0,001	0,223	0,010	0,570	0,222	0,742

Poznámky: IHD=intermitentní hemodialýza, CRRT=kontinuální eliminační technika (kontinuální hemodialýza, hemofiltrace nebo hemodiafiltrace), MAP= střední arteriální tlak, GCS=Glasgow coma scale, GI=gastrointestinální.

**Tabulka 12.** Poskytovaná terapie a výsledek léčby ve skupinách pacientů léčených různými modalitami sekundární eliminace, IHD *versus* CRRT (n=81)

Skupina	Etanol n (%)	Fomepizol n (%)	Alkalizace n (%)	HD start hodiny	HD délka hodiny	Terapie foláty n (%)	Komplikace n (%)	JIP délka pobytu, dny	Přeživší bez následků	Přeživší s trvalými následky	Zemřelí
IHD (n=41)	28 (68)	13 (32)	24 (59)	2,5±0,6	9,1±2,4	31 (76)	11 (27)	4 (1-16)	23 (56)	13 (32)	5 (12)
CRRT (n=40)	27 (68)	12 (30)	33 (83)	3,5±0,9	45,7±9,7	34 (86)	13 (33)	4 (1-22)	10 (25)	15 (37,5)	15 (37,5)
Celkem (n=81)	55 (68)	25 (31)	57 (70)	3,0±0,6	25,8±6,3	65 (80)	25 (31)	4 (1-22)	33 (40)	28 (35)	20 (25)
P <sub>IHD/CRRT</sub>	0,939	0,868	0,018	0,084	<0,001	0,289	0,576	0,703	0,004	0,584	0,008

Poznámky: IHD=intermitentní hemodialýza, CRRT=kontinuální eliminační technika (kontinuální hemodialýza, hemofiltrace nebo hemodiafiltrace), HD=hemodialýza.

Následné vyšetření bylo uskutečněno u otravy přeživších pacientů nejprve 3–9 měsíců od propuštění z nemocnice a pak dva roky od propuštění. U pacientů, kteří se nedostavili k vyšetření, byl jejich stav a potenciální následky otravy odečteny z propouštěcí zprávy. Oční nebo neurologické následky otravy se vyskytly ve 46 % případů pacientů léčených mimotělními eliminačními technikami.

Významná asociace byla nalezena mezi mortalitou a druhem eliminační metody ( $p = 0,008$ ). Z hlediska prevalence zrakových a neurologických následků otravy, byla nalezena závislost mezi pH arteriální krve, sérovým kreatininem, glykemií, a druhem mimotělní eliminace ( $p < 0,001$ ). Další významná závislost byla nalezena v prevalenci trvalých zdravotních následků otravy metanolem a GCS při příjmu ( $p < 0,001$ ). Nebyla nalezena závislost mezi výsledkem léčby a věkem, pohlavím, vstupní sérovou koncentrací metanolu, formiátu, časem od kontaktu s pacientem a časem do zahájení eliminační metody, typem podaného antidota a aplikací folátu (pro všechny je  $p > 0,05$ ).

Výsledky univariální a multivariální logistické regresní analýzy vlivu jednotlivých parametrů, včetně druhu eliminační metody, na klinický výstup (mortalita a trvalé zdravotní následky) jsou uvedeny v tabulkách 13 a 14. Po adjustaci na vstupní pH arteriální krve nebyl vliv volby eliminační metody na mortalitu ani na četnost trvalých zdravotních následků otravy signifikantní. Stejný výsledek byl dosažen po adjustaci na GCS při příjmu (vždy  $p > 0,05$ ).

I přes vyšší efektivitu intermitentní dialýzy z hlediska rychlejší korekce acidémie a rychlejší eliminace jak metanolu, tak kyseliny mravenčí (Zakharov S., 2014) ve srovnání s dialýzou kontinuální, nebyly v klinickém výstupu, po adjustaci na závažnost metabolické acidózy a klinický stav, prokázány významné rozdíly v klinické účinnosti obou metod ve vztahu k mortalitě, četnosti dlouhodobých následků neurologických nebo zrakových.

Nepříznivý výsledek léčby otravy metanolem je primárně spojen s pozdní diagnózou a opožděným zahájením léčby. Ačkoli míra efektivity eliminace může hrát teoreticky svou důležitou roli v přežití a výskytu dlouhodobých komplikací: IHD je superiorní metodou nad CRRT z hlediska rychlosti eliminace metanolu a formiátu, stejně jako v rychlosti korekce metabolické acidózy. Pokud je však CRRT jedinou dostupnou metodou, pak lze částečně korigovat její nižší výkon zvýšením průtoku dialyzátu a zvýšením rychlosti krevní pumpy.

**Tabulka 13.** Univariantní logistická regresní analýza vlivu jednotlivých parametrů, včetně modality eliminační metody (IHD *versus* CRRT), na mortalitu a přežití s trvalými zdravotními následky u pacientů s akutní otravou metanolem (n=81)

Proměnná	Výsledek léčby							
	Mortalita				Přežití s dlouhodobými zraťovými nebo neurologickými následky			
	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
HD modalita	0,231	0,075-0,719	0,011	0,127	0,261	0,101-0,671	0,005	0,131
Arteriální pH	0,002	0,000-0,038	<0,001	0,419	0,000	0,000-0,010	<0,001	0,546
GCS	0,756	0,663-0,862	<0,001	0,412	0,768	0,679-0,868	<0,001	0,384
S-kreatinin	1,027	1,011-1,043	0,001	0,229	1,041	1,019-1,064	<0,001	0,323
Glykémie	1,179	1,059-1,312	0,003	0,174	1,164	1,034-1,310	0,012	0,128
S-EtOH	0,948	0,813-1,106	0,498	0,331	0,999	0,998-1,000	0,042	0,123

Poznámky: HD modalita = modalita hemodialyzační léčby, GCS=Glasgow coma scale, S-kreatinin = sérová koncentrace kreatininu, S-EtOH= sérová koncentrace etanolu, laboratorní data při příjmu do nemocnice.

**Tabulka 14.** Multivariantní logistická regresní analýza vlivu volby druhu eliminační metody na výsledek léčby adjustovaná na pH arteriální krve (A) a na GCS (B) u pacientů s akutní otravou metanolem (n=81)

Proměnná	Výsledek léčby							
	Mortalita				Přežití s dlouhodobými zraťovými nebo neurologickými následky			
	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
A/				0,427				0,551
HD modalita (IHD x CRRT)	0,589	0,150-2,318	0,449		0,637	0,181-2,239	0,482	
Arteriální pH	0,003	0,000-0,062	<0,001		0,000	0,000-0,015	<0,001	
B/				0,400				0,391
HD modalita (IHD x CRRT)	0,585	0,151-2,265	0,438		0,632	0,201-1,988	0,433	
GCS	0,786	0,669-0,880	<0,001		0,783	0,687-0,891	<0,001	

Poznámky: alfa hladina významnosti je 0,05, OR=odds ratio (pravděpodobnostní poměr), CI=konfidenční interval, HD=hemodialýza, GCS=Glasgow coma scale (glasgowská škála vědomí),

Ve studii dříve publikované naším výzkumným týmem jsme analyzovali prevalenci a predisponující faktory hemoragické nekrózy bazálních ganglií mozku u přeživších otravu pacientů (Zakharov S., 2016; 2017; Bezdíček O, 2017). Nebyl nalezen žádný vztah mezi systémovou antikoagulací používanou při hemodialýze a přítomností ložisek hemoragické nekrózy na MRI mozku. Bylo prokázáno, že se mozkové hemoragie mohou objevit u závažných otrav i bez systémové antikoagulace, jsou dány tedy závažností otravy; naproti tomu nemusí se objevit u pacientů s vysokými dávkami heparinu (Zakharov S., 2016).

V našem souboru měli pacienti léčení modalitou CRRT závažnější otravu, což se projevilo ve větším počtu osob s poruchou vědomí, těžkou metabolickou acidózou, s potřebou umělé plicní ventilace a aplikace vazopresorů/ inotropik ve srovnání s pacienty léčenými IHD. Tedy, i přes skutečnost, že ve skupině pacientů léčených IHD přežilo otravu bez trvalých následků více osob, po adjustaci na závažnost otravy, respektive na míru metabolické acidózy, rozdíl ztrácí na významnosti. Závažnost metabolické acidózy a míra poruchy vědomí při příjmu do zdravotnického zařízení jsou tedy natolik důležitými prognostickými parametry nepříznivé prognózy, že ostatní proměnné zahrnující druh eliminační metody jsou v tomto ohledu druhořadé.

Pro rozhodnutí o volbě druhu eliminační metody je nejdůležitějším parametrem oběhová stabilita pacienta. Dostupnost konkrétního druhu metody sekundární eliminace v daném zdravotnickém zařízení je dalším klíčovým parametrem. Naše data ukazují, že u hemodynamicky nestabilních pacientů je primárně indikovaná CRRT, jelikož není žádný racionální důvod pro indikaci IHD, snad kromě nižší ceny. Je-li pacient hemodynamicky stabilní a jsou-li dostupné obě technologie v daném zdravotnickém zařízení, pak je metodou volby IHD, z důvodů kinetiky noxy (rychlost eliminace a rychlost korekce metabolické acidózy); stejně příznivé je i ekonomické hledisko. Pokud nastane situace, kdy je pacient hemodynamicky stabilní a IHD je v daném zařízení nedostupná, pak není racionální důvod tohoto pacienta transportovat do jiného zařízení pro provedení IHD (je zde možnost rozvoje hemodynamické nestability během transportu a opožděného zahájení péče), pokud je CRRT dostupné bez zpoždění v daném zařízení.



### 5.3. Hodnocení následné kvality života pacientů přeživších hromadnou otravu metanolem (Publikace IV, V)

Cílem prospektivní kohortové studie bylo posoudit následnou kvalitu života pacientů v průběhu šesti let po otravě metanolem a vliv charakteru dlouhodobých zdravotních následků, klíčových klinických parametrů a jednotlivých modalit terapie na kvalitu života. Dalším cílem bylo identifikovat komorbidity a komplikace nemocniční léčby signifikantně zvyšující riziko úmrtí pacientů za hospitalizace a v letech následujících po otravě.

*Šestiletá dynamika fyzické a mentální souhrnné komponenty se zdravím spojené kvality života*

Detailní popis souboru pacientů přeživších akutní otravu metanolem a zařazených do prospektivní longitudinální studie následné kvality života a jejích determinant je uveden v kapitole 4.1.1. této práce. Základní demografická, klinická a laboratorní data zkoumaného souboru jsou uvedena v tabulce 15.

Z 54 pacientů zahrnutých do studie 8 pacientů vyplnilo dotazník kvality života SF-36 jen jednou a 6 pacientů jen dvakrát. 10 pacientů během šestiletého výzkumu zemřelo, 4 pacienti participovali na méně než 3 návštěvách, 40 pacientů vyplnilo dotazník pro všechna tři kola během šesti let.

Kontrolní skupina 23 pacientů byla vytvořena v náhodně vybraném období, jako skupina konsekventních pacientů kliniky adiktologie s anamnézou chronického abúzu alkoholu. Skupina se sestávala z 12 žen a 11 mužů, průměrný věk byl  $53,5 \pm 7,9$  let, všichni vyplnili dotazník SF 36 v průběhu vyšetření. Všichni pacienti z obou souborů podstoupili oční vyšetření (včetně vyšetření VEP, OCT RNFL, vyšetření ostrosti zraku, perimetru, kontrastní citlivosti a barvocitu). Všichni pacienti podstoupili vyšetření elektromyografie pro hodnocení postižení periferního nervu.

Pacienti přeživší akutní otravu metanolem měli významně nižší střední hodnotu PCS ve srovnání s kontrolní skupinou (obr. 11A), ale vyšší hodnoty MCS (obrázek 11B). Věk pacientů měl vliv na hodnoty PCS, PF, NBS, BP NBS a RE NBS. Pohlaví pacientů nemělo vliv na žádnou z komponent měřeného skóre (všechna  $p > 0,05$ ). Po adjustaci na věk byl rozdíl v PCS mezi skupinami ještě významnější, zatímco v případě MCS se rozdíl mezi skupinami zmenšil (tabulka 16).

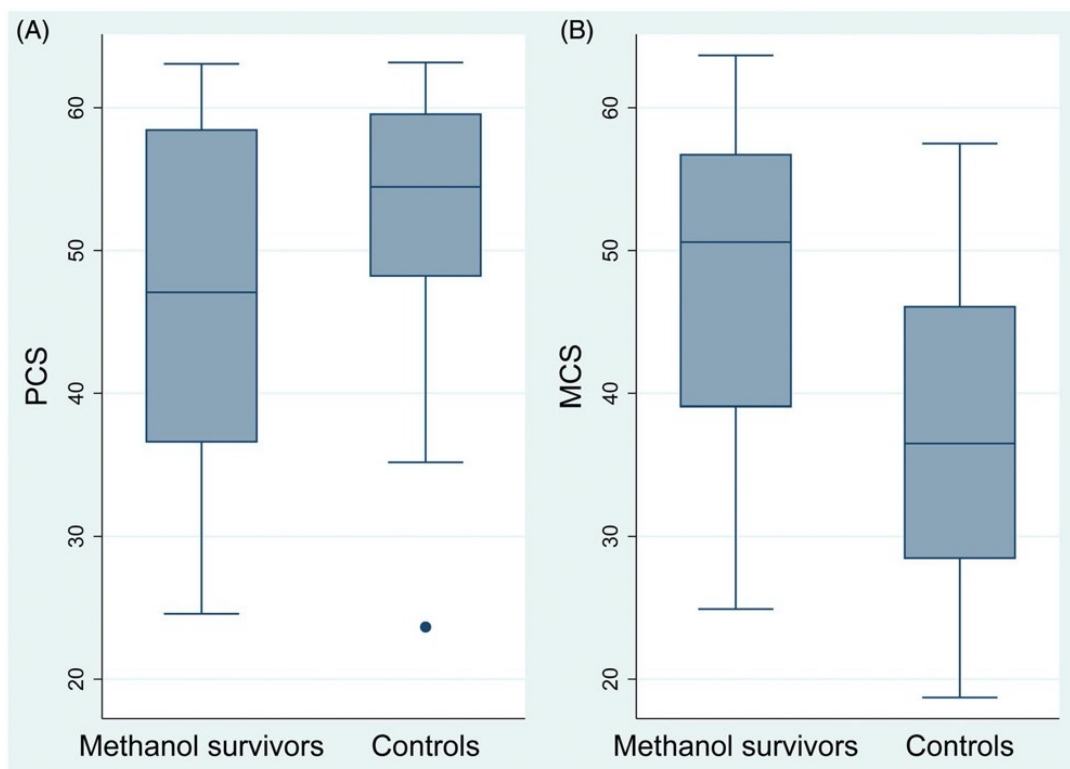
**Tabulka 15.** Základní demografická, klinická a laboratorní data sledovaného souboru pacientů (n=54) a kontrolní skupiny (n=23), střední hodnoty s SD a absolutní čísla (%)

Proměnná	Skupina přeživších otravu metanolem	Kontrolní skupina	OR	p
Věk, roky	46,7 [43,1; 50,4; 95% CI]	53,4 [49,9; 51,0; 95% CI]	-	0,009
Pohlaví M/Ž	45/9	11/12	-	0,001
Chronický alkoholismus	38 (70 %)	23 (100 %)	-	-
Hypertenze	22(40,7 %)	4(17,4 %)	3.7 [1.1;12.6]	0,047
Diabetes mellitus	8(14,8 %)	1(4,3 %)	4.2 [0.5;35.7]	0,191
ICHs	8(14,8 %)	1(4,3 %)	4.2 [0.5;35.7]	0,191
Hepatopatie	35(34,8 %)	3(13,0 %)	15.6 [4.0;60.6]	<0,001
Abnormální perimetr	24(44,4 %)	3(13,0 %)	6.2 [1.6;23.4]	0,008
Abnormální barevné vidění	25(46,3 %)	3(13,0 %)	6.6 [1.8;25.3]	0,005
Refrakční vada	18(33,3 %)	16(69,6 %)	4,1 [1,4; 11,7]	0,003
Abnormální RNFL	12 (22,2 %)	2(8,7 %)	8.9 [1.9;42.3]	0,159
Abnormální VEP	25(46,3 %)	5(21,7 %)	3,6 [1,2; 11,2]	0,043
Periferní polyneuropatie	20(37,0 %)	1(4,3 %)	11.1 [1.5;44.7]	0,003
Metanolem indukovaná mozková léze	23(42,6)	-		
Metanolem indukovaná mozková hemoragie	18(33,3 %)	-		
Koncentrace metanolu při příjmu, mg/l	1290.0 ± 390.0	-		
pH arteriální krve při příjmu	7.21 ± 0.06	-		
Průměrný čas do zahájení léčby, hodiny	30 [IQR 14–40]	-		
Antidotum (etanol/ fomepizol/ žádné)	40/11/3	-		
Dialýza (IHD/CRRT/žádná)	24/17/13	-		

Poznámky: ICHS=ischemická choroba srdeční, RNFL=tloušťka vrstev sítnice na podkladě optické koherentní tomografie, VEP=zrakové evokované potenciály, OR=odds ratio

Střední skóre pro všechny SF-36 komponenty v sledovaném souboru bylo nižší, tedy pod 50. bodovým limitem, což je hranicí středně významného postižení. Ačkoli žádná z měřených komponent neměla skóre nižší než 30 bodů, která je hranicí pro závažné postižení (tabulka 16), přesto však absolutní počet otravu přeživších pacientů se skóre menším nebo rovno 30 bodů alespoň v jedné SF-36 komponentě bylo vysoké – 17/40 (42,5 %). Tito pacienti s nižším skóre měli na MRI mozku nekrotickou lézi se znaky hemoragie v 8/17 (47 %) případů.

Dynamika změn v hodnocení PCS a MCS komponent dotazníků ve třech kolech vyšetření během šestiletého období byla nesignifikantní (tabulka 17). Pouze celkové hodnocení tělesné bolesti se v průběhu sledovaného období signifikantně v čase zhoršovalo. V dynamice PCS byl patrný jasný pokles během sledovaného období (obr. 12A). Na druhou stranu, v MCS byl patrný opačný trend mírného vzestupu (obr. 12B).



**Obrázek 11.** (A) Souhrnná komponenta fyzického zdraví (PCS) pacientů přeživších akutní otravu metanolem ve srovnání s kontrolní skupinou; (B) souhrnná komponenta mentálního zdraví (MCS) pacientů přeživších akutní otravu metanolem ve srovnání s kontrolní skupinou

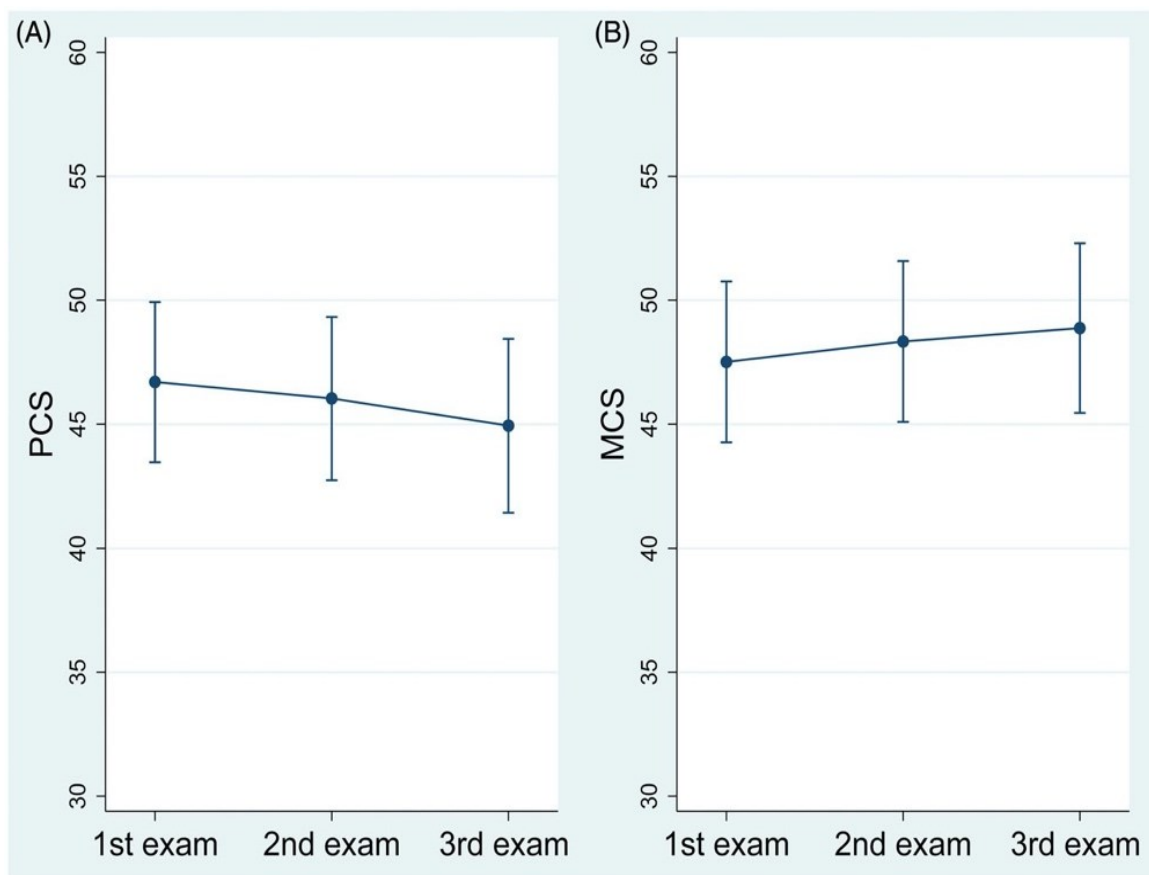
**Tabulka 16.** Komponenty fyzického a duševního zdraví u pacientů přeživších akutní otravu metanolem (neadjustované a adjustované na věk a pohlaví)

zkratka	Parametr	Skupiny		Delta	Dva vzorky t-test p	Delta	Lineární regrese	
		Metanol	Kontroly				P (skupiny)	Koef. (věk)(p)
PCS	Souhrnné fyzické zdraví	46,8	52,3	-5,5	0,039	-8,2	0,003	-0,4(<0,001)
MCS	Souhrnné duševní zdraví	47,3	37,2	10,1	0,002	-10,4	0,005	NS.
PF NBS	Fyzická výkonnost	46,8	51,2	-4,4	0,056	-8	0,001	-0,52(<0,001)
RP NBS	Omezení z důvodu fyzického zdraví	46,2	45,6	0,6	0,834	-0,75	0,83	NS.
BP NBS	Tělesná bolest	49,3	50,8	-1,5	0,62	-3,2	0,35	-0,3(<0,02)
GH NBS	Obecné zdraví	43,5	45,3	-1,8	0,47	3,4	0,47	NS.
VT NBS	Vitalita	48,8	48,2	0,6	0,83	-0,63	0,82	NS.
SF NBS	Sociální funkce	45,3	36,9	8,4	0,016	-7,19	0,016	NS.
RE NBS	Emoční role	45,7	38,1	7,6	0,023	5,5	0,154	-0,26(0,042)
MH NBS	Duševní zdraví	47,7	41,5	6,2	0,039	-10,08	0,002	NS.

*Poznámky:*  $p < 0,05$  považováno za signifikantní, NS = nesignifikantní

**Tabulka 17.** Dynamika změn oddělených komponent PCS a MCS u pacientů přeživších akutní otravu metanolem v průběhu šestiletého sledování

Zkratka	Parametr	1. Kolo	2. Kolo	3. Kolo	Delta 1./3.	P („linear mixed effect model“)
PF NBS	Fyzická výkonnost	47.2 ± 11.	45.7 ± 10.3	46.7 ± 11.8	-0,5	0,3
RP NBS	Omezení z důvodu fyzického zdraví	46.2 ± 11.0	46.4 ± 12.4	46.9 ± 10.3	0,7	0,91
BP NBS	Tělesná bolest	49.8 ± 13.6	47.7 ± 13.7	46.9 ± 12.9	-2,9	0,037
GH NBS	Obecné zdraví	43.7 ± 12.8	44.8 ± 12.4	44.7 ± 12.6	1,0	0,45
VT NBS	Vitalita	49.2 ± 11.3	51.6 ± 11.7	50.1 ± 10.5	0,9	0,12
SF NBS	Sociální funkce	45.9 ± 12.2	46.4 ± 11.4	46.6 ± 11.2	0,7	0,76
RE NBS	Emoční role	46.0 ± 12.6	44.6 ± 12.9	46.6 ± 12.6	0,6	0,41
MH NBS	Duševní zdraví	48.5 ± 11.3	49.1 ± 11.1	49.4 ± 10.0	0,9	0,47



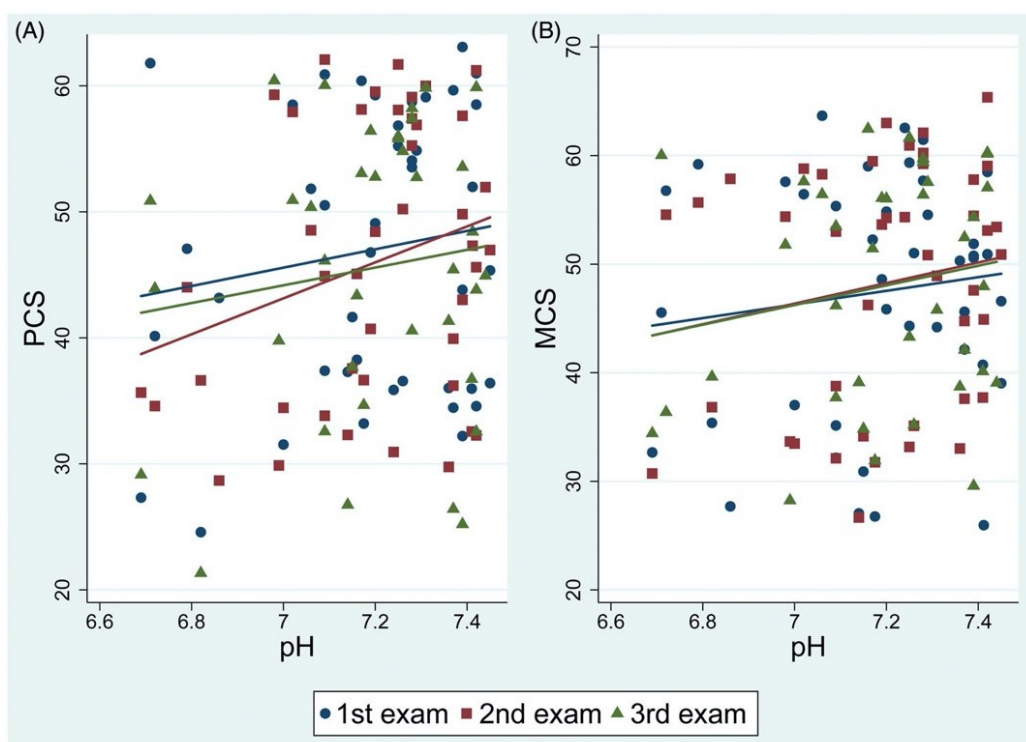
**Obrázek 12.** (A) Dynamika změn souhrnné komponenty fyzického zdraví u pacientů přeživších otravu metanolem během šestiletého sledování; (B) Dynamika změn souhrnné komponenty duševního zdraví u pacientů přeživších otravu metanolem během šestiletého sledování

Vliv vstupního pH arteriální krve jako indikátoru závažnosti metanolové otravy na následnou kvalitu života přeživších během sledovaného období nebyl signifikantní (obr. 13A, B). Závislost mezi vyššími hodnotami pH a vyššími PCS (průměrný sklon  $13,8 \pm 7,5$ ; 95% konfidenční interval [CI] – 0,9 do 28,6;  $p = 0,066$ ) a MCS (průměrný sklon  $9,4 \pm 7,2$ ; 95 % CI -4,7 do 23,5;  $p = 0,190$ ) byla hraničně nesignifikantní. Hladina sérového metanolu měla jen nesignifikantní vliv na PCS (průměrný sklon  $-2,7 \pm 1,4$ ; 95 % CI -5,5 do 0,1;  $p = 0,60$ ) a MCS (průměrný sklon  $1,7 \pm 1,4$ ; 95 % CI -4,4 do 1,0;  $p = 0,209$ ) po adjustaci na věk.

Pacienti byli léčeni pomocí dvou různých antidotů za účelem blokády alkoholdehydrogenázy: etanol byl aplikován v 74 % případů, fomepizol ve 20 % případů, 6 % pacientů bylo léčeno bez aplikace antidota. Nebyl pozorován žádný dopad volby antidota (fomepizol *versus* etanol) na následnou kvalitu života pacientů. Pro PCS byl průměrný rozdíl -3,1 (95 % CI -10,0 až 3,7;  $p = 0,367$ ), zatímco pro MCS byl průměrný rozdíl 0,2 (95 % CI -6,2 až 6,6;  $p = 0,947$ ). Vztah

mezi těmito oddělenými komponentami fyzického a duševního skóre dle použitého antidota byl taktéž nesignifikantní (u všech je  $p > 0,05$ ).

U 76 % pacientů ve studované populaci byla použita mimotělní očišťovací metoda. Intermitentní hemodialýza (IHD) byla použita ve 44 % případů a metody kontinuální hemodialýzy u 32 % pacientů. Nebyl zaznamenán žádný efekt volby hemodialýzy na následnou kvalitu života ve sledovaném období. Pro PCS byl průměrný rozdíl -5,7 (95 % CI -14,0 až 2,6;  $p = 0,181$ ) a pro MCS byl průměrný rozdíl 4,0 (95% CI -4,6 až 12,6;  $p = 0,363$ ). Vztah mezi komponentami fyzického a duševního zdraví dle použité modalitý eliminační metody byl také nesignifikantní (všechna  $p > 0,05$ ).



**Obrázek 13.** (A) pH arteriální krve při příjmu do nemocnice a souhrnná komponenta fyzického zdraví u pacientů přeživších akutní metanolovou otravu; (B) pH arteriální krve při příjmu do nemocnice a souhrnná komponenta duševního zdraví u pacientů přeživších akutní metanolovou otravu

Vztah mezi funkcí očního nervu měřenou pomocí VEP a kvalitou života je prezentován v tabulce 18. Prodloužená latence vlny P1 odráží míru axonální demyelinizace optického nervu a je negativně asociována s hodnotami MCS i PCS. S prodlužující se latencí klesá MCS i PCS a jejich jednotlivé součásti. Asociace byla významnější v případě pravého oka ve srovnání s levým okem,

protože byla menší standardní odchylka měření u pravého oka. Avšak rozdíl mezi P1 latencí mezi oběma očima nebyl signifikantní ( $115,3 \pm 7,1$  msec pro pravé oko versus  $117,4 \pm 10,7$  msec pro levé oko;  $p = 0,240$ ).

Vztah mezi N1P1 amplitudou VEP a komponenty duševního a fyzického zdraví nebyl tak významný (tabulka 19). Příčinou poklesu amplitudy je degenerace axonů optického nervu, což představuje nejzávažnější poškození zrakové dráhy. U 14/54 (26 %) pravých očí a 15/54 (28 %) levých očí s nejzávažnějším postižením nebyla amplituda VEP měřitelná, protože evokované potenciály nebyly vybavitelné a jen u 6/54 (11 %) z očí pravých a u 9/54 (17 %) očí levých byla amplituda VEP abnormální.

**Tabulka 18.** Vztah mezi latencí P1, amplitudou N1P1 evokovaných zrakových potenciálů a jednotlivých komponent kvality života (lineární regresní model)

Zkratka	Parametr	„Linear mixed effect model“, sklon, 95%CI, $p$			
		OP P1	OL P1	OP N1P1	OL N1P1
PCS	Souhrnné fyzické zdraví	-0,7 (-1,2; -0,2), $p=0,004$	-0,4 (-0,7; -0,1), $p=0,007$	1,0(0,08;1,9), $p=0,024$	1,0(0,03; 2,0), $p=0,042$
MCS	Souhrnné duševní zdraví	-0,7(-1,2; -0,2), $p=0,05$	-0,1(-0,4; 0,2), $p=0,4$	0,3(-0,7; 1,2), $p=0,55$	0,3(-0,6; 1,3), $p=0,49$
PF NBS	Fyzická výkonnost	-0,8(-1,1; -0,4), $p<0,001$	-0,4(-0,6; -0,1), $p=0,03$	0,9(0,2; 1,7), $p=0,01$	1,0(0,2; 1,8), $p=0,013$
RP NBS	Omezení z důvodu fyzického zdraví	-0,7(-1,1; -0,2), $p=0,006$	-0,4(-0,7; -0,1), $p=0,012$	0,9((-0,05;1,8), $p=0,063$	0,8(-0,2; 1,8), $p=0,105$
BP NBS	Tělesná bolest	-0,8(-1,4; -0,2), $p=0,009$	-0,5(-0,8;-0,08), $p=0,018$	1,2(0,08; 2,3), $p=0,036$	1,2(0,02; 2,5) $p=0,046$
GH NBS	Obecné zdraví	-0,7(-1,3; -0,2), $p=0,009$	-0,2(-0,5; 0,1), $p=0,26$	0,9(-0,1; 1,9), $p=0,087$	0,9(-0,1; 1,9), $p=0,197$
VT NBS	Vitalita	-0,8(-1,2; -0,3) $p=0,002$	-0,2(-0,5; 0,2) $p=0,33$	0,7(-0,3; 1,6), $p=0,162$	0,5(-0,5; 1,5), $p=0,308$
SF NBS	Sociální funkce	-0,7(-1,1; -0,3), $p=0,002$	-0,3(-0,6; -0,1), $p=0,044$	0,4(-0,4; 1,3), $p=0,32$	0,5(-0,4; 1,5), $p=0,27$
RE NBS	Emoční role	-0,8(-1,3; -0,3), $p=0,001$	-0,3(-0,6; -0,01), $p=0,046$	0,7(-0,2; 1,7), $p=0,145$	0,7(-0,3; 1,7), $p=0,190$
MH NBS	Duševní zdraví	-0,7(-1,2; -0,3), $p=0,002$	-0,1(-0,5; 0,2), $p=0,37$	0,5(-0,5; 1,5) $p=0,35$	0,5(-0,5; 1,5), $p=0,36$

Poznámky: OP=oko pravé, OL=oko levé, P1=úroveň amplitudy P1 (zrakové evokované potenciály), N1P1=interval mezi N1 a P1 vlnou (zrakové evokované potenciály), CI=konfidenční interval

Vliv dlouhodobých zrakových následků otravy, jmenovitě tloušťky RNFL, na následnou kvalitu života ve sledovaném období je prezentován v tabulce 20. Všechna skóre byla signifikantně nižší u pacientů s abnormálním nálezem RNFL,

ve srovnání s pacienty, kteří měli normální hodnoty při prvním vyšetření. Rozdíl ve skóre mezi jednotlivými skupinami s normální a abnormální tloušťkou RNFL pomalu v čase klesal, až se stal nesignifikantním při třetím vyšetření po 6 letech po propuštění. Pouze emoční role byla stále signifikantně snížena u pacientů se zrakovým postižením v důsledku otravy metanolem.

**Tabulka 19.** Vliv dlouhodobých zrakových následků otravy metanolem (normální *versus* abnormální nález RNFL) na jednotlivé komponenty SF-36

Zkratka	Parametr	Nepárový t-test, střední odchylka ve skóre pacientů s normálním RNFL <i>versus</i> abnormálním nálezem na RNFL, 95% CI, <i>p</i>		
		1. Kolo	2. Kolo	3.kolo
PCS	Souhrnné fyzické zdraví	10,5 (3,5; 17,5), p=0,004	10,9 (4,0; 17,8), p=0,003	4,4 (-3,9; 12,7), p=0,290
MCS	Souhrnné duševní zdraví	9,5 (1,9; 17,1), p=0,015	7,3 (-0,4; 15,0), p=0,061	7,0 (-0,8; 14,8), p=0,076
PF NBS	Fyzická výkonnost	9,8 (2,9; 16,7), p=0,007	11,3 (5,1; 17,5), p=0,001	5,7 (-2,0; 13,4), p=0,144
RP NBS	Omezení z důvodu fyzického zdraví	9,0 (2,3; 15,7), p=0,010	11,3 (3,0; 19,6), p=0,009	4,1 (-3,6; 11,8), p=0,282
BP NBS	Tělesná bolest	12,9 (4,5; 21,2), p=0,003	7,7 (-1,6; 17,0), p=0,102	6,3 (-3,1; 15,7), p =0,184
GH NBS	Obecné zdraví	10,8 (2,8; 18,9), p=0,010	8,1 (-0,7; 16,2), p=0,052	6,1 (-3,2; 15,3), p=0,192
VT NBS	Vitalita	11,1 (4,4; 17,8), p=0,002	6,6 (-1,5; 14,6), p=0,107	5,9 (-2,5; 14,3), p=0,162
SF NBS	Sociální funkce	11,1 (3,4; 18,8), p=0,006	9,2 (1,7; 16,7), p=0,017	4,4 (-4,0; 12,8), p=0,294
RE NBS	Emoční role	9,6 (1,6; 17,7), p=0,020	12,7 (4,3; 21,0), p=0,004	11,9 (3,3; 20,5), p0,008
MH NBS	Duševní zdraví	11,0 (4,0; 18,1), p=0,003	4,5 (-3,2; 12,1), p=0,243	3,7 (-4,2; 11,6), p=0,347

Poznámky: RNFL=retinal nerve fibres layer (měření tloušťky vrstev sítnice pomocí optické koherentní tomografie), CI=konfidenční interval

U 53 pacientů ze sledovaného souboru bylo provedeno MRI mozku, u jednoho pacienta bylo toto vyšetření kontraindikováno. Mozkové léze byly detekovány u 43 % pacientů. 78 % z nich mělo známky hemoragické nekrózy na MRI mozku. Vztah mezi přítomností hemoragické léze na MRI mozku a následnou kvalitou života je prezentována v tabulce 20.



**Tabulka 20.** Vliv přítomnosti nekrotické mozkové léze na kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu metanolem.

Lineární smíšený model									
Zkratka	Mozková léze			Bez mozkové léze			Střední rozdíl 95% CI, p		
	První návštěva	Druhá návštěva	Třetí návštěva	První návštěva	Druhá návštěva	Třetí návštěva	První návštěva	Druhá návštěva	Třetí návštěva
PCS	47,7 (43,5;51,9)	47,6 (43,4;51,8)	46,9 (42,2;55,8)	45,8 (41,0;50,6)	44,1 (39,3;48,9)	45,0(39,1;48,7)	-1,9 (-8,3;4,5); p=0,558	-3,5 (-9,8;2,8); p=0,281	-2,6 (-9,1;3,8); p=0,426
MCS	50,4 (46,2;54,6)	48,6 (44,4;52,8)	48,6 (45,0;53,3)	43,3 (38,5;48,1)	47,7 (42,8;52,5)	48,7 (43,3;53,0)	<b>-7,1 (-13,5; -0,7); p=0,030</b>	-1,0 (-7,4;5,5); p= 0,772	-1,0 (-7,.;5,4); p= 0,767
PF NBS	48,2 (44,0; 52,3)	40,0 (44,2;51,9)	47,4 (42,9;51,2)	45,2 (40,5;49,9)	42,2 (37,9; 46,5)	46,3 (40,2;49,4)	-3,7 (-9,6;2,2) p=0,225	<b>-5,8 (-11,6; -0,1) p=0,048</b>	-2,14 (-8,4; -4,1) p=0,505
RP NBS	46,9 (42,7;51,1)	48,0 (43,4;52,7)	47,3 (43,2;50,1)	45,9 (41,2;50,5)	44,5 (39,2;49,8)	46,1 (42,3;51,8)	-1,0 (-7,3;5,2) p=0,750	-3,6 (-10,6;3,5) p=0,320	-1,7 (-8,2;4,7) p=0,593
BP NBS	51,8 (46,8;56,9)	48,3 (43,2;53,5)	47,5 (42,1;52,2)	46,0 (40,4;51,7)	45,8 (40,1;51,6)	45,9 (38,3;45,8)	-5,8 (-13,4;1,8) p=0,133	-2,5 (-10,2;5,2) p=0,523	-3,13 (-10,8;4,5) p=0,422
GH NBS	45,0 (40,2;49,8)	45,1 (40,5;49,8)	45,5 (40,5;50,1)	42,0 (36,6;47,5)	44,3 (39,1;49,6)	43,7 (37,7;48,6)	-2,9 (-10,3;4,3) p=0,422	-0,8 (-7,8;6,3) p=0,827	-2,2 (-9,5;5,1) p=0,556
VT NBS	51,1 (46,8;55,3)	51,6 (47,0;56,2)	49,6 (45,5;54,5)	46,3 (41,6;51,0)	50,7 (45,6;55,8)	50,2 (45,3;55,5)	-4,7 (-11,1;1,6) p=0,144	-0,9 (-7,7;6,0) p=0,801	0,6 (-6,4;7,2) p=0,905
SF NBS	49,1 (44,7;53,5)	47,4 (43,1;51,8)	47,7 (43,2;52,2)	40,7 (35,7;45,7)	44,3 (39,5;49,2)	44,6 (37,5;48,0)	<b>-8,4 (-15,1; -1,7) p=0,014</b>	-3,1 (-9,6;3,4) p=0,352	-3,0 (-11,8;1,9) p=0,157
RE NBS	48,9 (44,6;53,6)	45,2 (40,4;50,1)	47,1 (42,2;52,5)	41,9 (36,7;47,2)	43,9 (38,3;49,4)	45,5 (37,9;49,9)	-7,0 (-14,1;0,4) p=0,064	-1,4 (-8,8;6,0) p=0,711	-3,5 (-11,4;4,4) p=0,383
MH NBS	50,3 (46,0;54,5)	50,1 (46,0;54,3)	48,7 (45,1;53,5)	44,6 (39,8;49,3)	47,0 (42,3;51,6)	50,4 (45,4;55,0)	-5,7 (-12,0;0,6) p=0,078	-3,2 (-9,4; 3,1) p=0,322	0,9 (-5,4; 7,22) p=0,787

*Poznámky:* p <0.05 je považováno za signifikantní (tučně zvýrazněné).

**Tabulka 21.** Vliv přítomnosti toxické mozkové léze a mozkové hemoragie na kvalitu života přeživších akutní otravu metanolem.

Zkratka	Mozková hemoragie						Střední rozdíl, 95% CI, p		
	Bez mozkové hemoragie			Mozková hemoragie					
	První kolo vyšetření	Druhé kolo vyšetření	Třetí kolo vyšetření	První kolo vyšetření	Druhé kolo vyšetření	Třetí kolo vyšetření	První kolo vyšetření	Druhé kolo vyšetření	Třetí kolo vyšetření
PCS	48,9 (45,2;52,7)	48,7 (45,1;52,3)	48,0 (45,1;52,6)	42,7 (37,3;48,1)	40,7 (35,4;45,9)	40,6 (32,9;43,7)	-6,2 (-12,8;0,3) p=0,063	<b>-8,0 (-14,4; -1,7) p=0,013</b>	<b>-7,4 (-14,0; -0,6) p=0,033</b>
MCS	49,8 (45,9;53,6)	49,0 (45,1;52,8)	49,5 (45,5;52,9)	42,2 (36,6;47,8)	46,7 (41,1;52,3)	46,1 (42,1;55,5)	<b>-7,6 (-14,4; -0,8) p=0,041</b>	-2,3 (-9,1;4,5) p=0,507	-3,4 (-11,4;3,0) p=0,25
PF NBS	48,9 (45,2;52,6)	48,2 (44,8;51,6)	48,2 (45,2;51,5)	42,7 (37,4;47,9)	39,9 (35,1;44,7)	43,1 (37,1;48,4)	-6,2 (-12,7;0,2) p=0,074	<b>-8,3 (-14,2; -2,4) p=0,006</b>	-5,1 (-11,8;1,6) p=0,136
RP NBS	47,7 (44,0;51,5)	48,2 (44,0;52,4)	48,7 (43,7;51,3)	43,9 (38,6;49,2)	43,0 (37,0;49,0)	41,4 (35,8;47,9)	-3,8 (-10,4;2,7) p=0,249	-5,2 (-12,6;2,1) p=0,164	-7,3 (-9,2;4,7) p=0,06
BP NBS	52,4 (47,9;56,8)	49,9 (45,3;54,4)	49,1 (44,5;53,3)	43,2 (36,9;49,5)	42,1 (35,7;48,5)	40,4 (32,6;45,9)	<b>-9,1 (-16,5;-1,4) p=0,020</b>	-7,8 (-15,7;0,7) p=0,052	<b>-8,7 (-17,6; -1,6) p=0,018</b>
GH NBS	46,0 (41,7;50,2)	47,2 (43,1;51,3)	46,0 (41,7;50,4)	39,0 (32,8;45,2)	39,9 (34,1;45,8)	41,0 (34,8;47,8)	-7,0 (-14,5;0,5) p=0,068	<b>-7,2 (-14,4;-0,1) p=0,046</b>	-5,0 (-12,5;3,0) p=0,225
VT NBS	51,1 (47,3;54,9)	52,3 (48,1;56,4)	51,0 (47,4;55,4)	44,7 (39,3;50,1)	49,1 (43,3;55,0)	46,4 (41,4;53,7)	-6,4 (-13,0;0,2) p=0,057	-3,1 (-10,3;4,0) p=0,390	-4,6 (-11,2;3,4) p=0,303
SF NBS	49,5 (45,7;53,3)	48,3 (44,5;52,1)	48,5 (44,9;52,7)	37,2 (31,8;42,6)	41,7 (36,3;47,1)	40,3 (32,5;44,6)	<b>-12,3 (-18,9;-5,7) p&lt;0,001</b>	-6,6 (-13,3;0,01) p=0,050	<b>-8,2 (-17,4;3,0) p=0,005</b>
RE NBS	47,9 (43,6;52,2)	45,9 (41,5;50,3)	48,1 (43,7;52,8)	41,8 (35,6;47,9)	42,0 (35,6;48,4)	41,6 (32,7;47,3)	-6,1 (-13,7;1,3) p=0,107	-3,9 (-11,6;3,9) p=0,329	-6,5 (-16,9;0,3) p=0,058
MH NBS	50,4 (46,6;54,1)	50,0 (46,1;53,8)	49,6 (46,2;53,8)	42,5 (37,2;47,8)	46,4 (41,0;51,7)	48,9 (43,7;55,4)	<b>-7,9 (-14,4;-1,4) p=0,018</b>	-3,6 (-10,2;3,0) p=0,287	-0,7 (-7,4;6,5) p=0,901

Poznámky: p <0,05 je považováno za signifikantní (tučně zvýrazněné).

Pacienti s nekrotickou lézí mozku měli nižší fyzické a mentální skóre ve srovnání s pacienty bez mozkové léze, ale jen rozdíl v celkovém mentálním stavu (MCS) a sociálních funkcích (SF MCS) byl signifikantní. Po šesti letech, již nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl mezi pacienty s nálezem na MRI mozku a pacienty bez mozkové léze.

Na druhé straně, u 18 pacientů se závažnějším toxickým mozkovým postižením, se známkami mozkové hemoragie na MRI, byl rozdíl u obou složek, tedy fyzického i duševního zdraví, více vyjádřen při prvním vyšetření a nadále zůstal signifikantní pro celkové PCS, tělesnou bolest (BP NBS) a sociální funkce (SF NBS) při třetím vyšetření po 6 letech po propuštění (tabulka 21).

Až do současné doby nebyly k dispozici žádné informace ohledně se zdravím spojené následné kvality života u pacientů přeživších akutní otravu metanolem a jejího vztahu k trvalým následkům otravy ze strany zraku a CNS. Naše studie ukazuje, že akutní intoxikace metanolem významně snižuje kvalitu života v populaci pacientů přeživších otravu, hlavně v doméně celkového fyzického zdraví (PCS) a v oblasti fyzických funkcí (PF), ve srovnání s kontrolní skupinou chronických alkoholiků bez anamnézy metanolové intoxikace po statistické korekci na věk.

Více než 40 % pacientů přeživších akutní otravu metanolem mělo známky závažného zdravotního postižení s pomalou progresí v doméně fyzického zdraví během šestiletého sledování. Na druhou stranu, měřené parametry duševního zdraví demonstrovaly vyšší hodnoty než v kontrolní skupině, dokonce s pozitivní dynamikou v období sledování.

Poškození zrakového nervu s demyelinizací jeho axonu a následnou degenerací bylo spojeno se signifikantním poklesem PCS a MCS. Překvapivě byly zaznamenány známky adaptace s postupným snižováním rozdílu ve skóre duševního a fyzického zdraví mezi skupinami s a bez zrakového postižení během šestiletého sledování. Nekrotická mozková léze bez hemoragie neměla významný dopad na snížení fyzického zdraví a pouze transientní efekt na duševní zdraví. Avšak známky těžké mozkové léze v podobě hemoragických nekrotických ložisek dle MRI měly za následek permanentní snížení všech komponent fyzického zdraví a některých komponent zdraví duševního, které byly zaznamenány i za šest let po propuštění z nemocnice.

Během metanolových epidemií může mortalita dosáhnout více než 30 % a dopad otravy na následnou kvalitu života přeživších pacientů se může v dané chvíli jevit jako sekundární. Nicméně ztráta zraku a neurologické následky mozkových nekroz jsou pro pacienty zásadní životní výzvou. Prevalence

neuropatie očního nervu dosahuje až 40 % a chronická neurodegenerace sítnice s následnou postupnou ztrátou axonů může být zaznamenána až u 25 % pacientů. Tento proces je spojen s progredující ztrátou zrakových funkcí, která pacienty následně limituje v soukromém i pracovním životě.

Pacienti z naší sledované kohorty měli průměrné skóre ve všech komponentách kvality života pod 50 bodů. Tedy všichni měli alespoň mírný stupeň postižení ve srovnání s běžnou populací. PCS v kontrolní skupině chronických alkoholiků bylo signifikantně vyšší i po adjustaci na věk a pohlaví s největším rozdílem v celkové fyzické výkonnosti (PF). Tento náález odráží limitaci v každodenním životě pacientů přeživších akutní metanolovou otravu, z důvodu závažného zdravotního postižení.

Na druhé straně, MCS u pacientů vystavených toxickým účinkům metanolu bylo vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou; výsledek můžeme přičítat snížené schopnosti kritického pohledu při významném snížení kognitivních funkcí a změnách emočního stavu díky porušení funkční architektury fronto-striatálních drah. Účinek povinné abstinence u pacientů léčených na adiktologii na jejich celkové duševní zdraví (MCS) by měl být také uvažován.

Závažnost metabolické acidózy, charakterizovaná snížením pH arteriální krve při příjmu do nemocnice je známým prognostickým faktorem nemocniční mortality. Pacienti s vyšší hladinou metanolu při příjmu jsou typicky více exponováni a závažněji otráveni. V naší studii jsme nenalezli asociaci mezi vstupními laboratorními parametry a následnou dlouhodobou kvalitou života u přeživších pacientů. Fomepizol a etanol jsou dvě známá antidota indikovaná v léčbě akutní metanolové otravy; obě blokují alkoholdehydrogenázu a tím zastavují tvorbu kyseliny mravenčí. Fomepizol je preferovaným antidotem před etanolem vzhledem k jeho farmakokinetickým vlastnostem a předvídatelnějšímu účinku. Má méně nežádoucích účinků, zkracuje dobu pobytu pacientů na oddělení intenzivní péče a v nemocnici, může včasná aplikace fomepizolu může snížit potřebu dialýzy. V naší studii nebyla prokázána souvislost mezi volbou antidota a prognózou, délkou pobytu na JIP nebo četností dialýzy u pacientů léčených etanolem nebo fomepizolem. Ve studii, kde byli pacienti sledováni po dobu šesti let, jsme neprokázali vliv volby antidota na kvalitu života. Tedy fomepizol jako antidotum nepředstavuje výhodu ve smyslu zlepšení dlouhodobé kvality života po akutní intoxikaci metanolem, a volba antidota dle našich prací je vzhledem k jejich terapeutické efektivitě zcela ekvivalentní.

Role eliminačních metod v léčbě akutních metanolových otrav (stejně jako otrav jinými toxickými alkoholy) je dobře známá. V této indikaci se používá jak

intermitentní hemodialýza, tak kontinuální eliminační metody. IHD zajišťuje rychlejší eliminaci jak metanolu, tak jeho toxických produktů, stejně jako rychlejší korekci metabolické acidózy. V naší předchozí práci bylo patrné, že vyšší procento pacientů léčených IHD přežívá bez trvalých následků a je u nich také patrná nižší mortalita. Avšak po statistické korekci na závažnost otravy definované mírou metabolické acidózy tento rozdíl mizí. Absence v rozdílech dopadu užití jednotlivých módů mimotělní eliminace, která je patrná z této práce potvrzuje, že doporučení „použít jakýkoli dostupný mód dialyzační léčby“ zůstává zcela adekvátní.

Mozkové hemoragické léze jsou typickým nálezem u pacientů přeživších akutní metanolovou otravu. Ve sledovaném souboru mělo 18 z 23 pacientů s MRI verifikovanou mozkovou lézí známky mozkové hemoragie, 5 pacientů mělo diskrétnější non-hemoragické léze. Pacienti s nálezem mozkové hemoragické léze měli signifikantně nižší PCS skóre ve srovnání s těmi bez hemoragie. Tento rozdíl přetrvával po celou dobu šestiletého pozorování. MCS, které je taktéž snižené přítomností hemoragických lézí, však jeví známky adaptace v čase šestiletého období. Nicméně tělesná bolest (BP) a sociální začlenění (SF) zůstávají signifikantně snižené po celou dobu sledování. Je patrné, že adaptace pacientů na hemoragickou mozkovou lézi je pomalá a kvalita života těchto pacientů je významně zasažena toxickým CNS postižením. Skupina takto postižených pacientů představuje vhodné kandidáty pro program intenzivní psychosociální rehabilitace.

*Vliv komorbidit a hospitalizačních komplikací na klinický výstup léčby pacientů s akutní otravou metanolem.*

Nedávné studie odhadují nemocniční mortalitu během metanolových epidemií na >20 % a prevalenci u přeživších otravu CNS nebo zraťových následků na cca 40-50 % (Hovda KE, 2005; Paasma R, 2007; Zakharov S, 2015; Nurieva O, 2018; Zakharov S, 2016). Přesto, že byla identifikována řada prognostických faktorů, které determinují pravděpodobnost přežití, nebyly doposud publikovány žádné studie o vlivu komorbidit a komplikací léčby na přežití pacientů s akutní otravou metanolem (Hasanian-Moghadan H, 2015).

V rámci prospektivní kohortové studie jsme provedli výzkum vlivu jednotlivých nemocničních komplikací a komorbidit dle na věk adjustovaného skóre „Charlson co-morbidity“ indexu (ACCI), množství jednotlivých přidružených onemocnění, na výsledek léčby u pacientů, kteří prodělali akutní otravu metanolem. Dále jsme analyzovali vazbu ACCI s hospitalizační mortalitou

a mortalitou během období následného sledování („follow-up“), příčinou úmrtí a vztah komorbidit a dlouhodobých následků otravy ze strany CNS a zraku.

ACCI představuje vhodný nástroj – věkem-vážený prognostický prostředek s více než třicetiletou validací a prokázanou schopností predikce přežití v mnoha patientských populacích (Charlson M, 1994; Quan H, 2011).

V rámci studie byla provedena analýza vztahu přítomnosti jednotlivých přidružených onemocnění, tak aby bylo možné určit jejich dopad na prognózu, respektive na riziko úmrtí v souvislosti s akutní otravou metanolem. Dále jsme sledovali vztah komorbidit, nemocničních komplikací na celkovou mortalitu během hospitalizace a v následném sledovacím období. Hypotéza studie spočívala v tom, že existuje závislost mezi mortalitou a komorbiditami, respektive nemocničními komplikacemi nezávisle na věku, pohlaví, závažnosti acidémie při příjmu. Zátěž komorbiditami a nemocničními komplikacemi pak má signifikantní dopad na mortalitu po adjustaci na tyto parametry.

Komorbidity byly seřazeny do jednotlivých kategorií: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, kardiovaskulární onemocnění (ischemická choroba srdeční, akutní koronární syndrom, srdeční arytmie, srdeční chlopenní vady), hyperlipoproteinémie, hyperurikémie, onemocnění ledvin, pozitivní onkologická anamnéza, anamnéza prodělaného iktu, hypofunkce štítné žlázy, respirační onemocnění, anémie, revmatické onemocnění, polyneuropatie, alkoholická hepatitida a epilepsie. Pacienti byli dále klasifikováni do skupin: mající 0-1, 2, 3, 4-více komorbidit. Chronický abus alkoholů a kouření byly také analyzovány v rámci studie. Komplikace během hospitalizace byly řazeny do následujících kategorií: akutní respirační selhání/ umělá plicní ventilace, srdeční/ dechová zástava, nemocniční pneumonie (aspirační), hypotenze s nízkým středním arteriálním tlakem/ podávání vazopresorů, delirium, multiorgánové selhání, a kóma. Pacienti byli zařazeni do skupin podle množství komplikací na 0, 1-3 nebo 4-více komplikací během hospitalizace.

ACCI skóre bylo vypočítáno, pro každého pacienta na základě přítomnosti komorbidit, které byly přítomny v době hospitalizace. Skóre 0-2 bylo považováno za nízké, 3-5 za střední a 6 a více bylo považováno za vysoké. Informace o klinickém výstupu byly sebrány z propouštěcích zpráv nebo z matričních úřadů, dle rodného čísla. U pacientů, kteří zemřeli během hospitalizace nebo období následného sledování, byla příčina smrti klasifikována do těchto kategorií: akutní otrava metanolem, malignita, kardiovaskulární onemocnění, alkoholická cirhóza jater nebo onemocnění způsobené jinou komorbiditou.

K analýze byly přidány sledované trvalé následky metanolové otravy.

Po sběru primárních dat byla provedena základní deskriptivní statistická analýza, počítána pro všechny proměnné, explorativní regresní analýza byla provedena pro testování závislosti mezi klinickým výstupem otravy a každou jednotlivou komorbiditou a komplikací. Signifikantní výsledky byly dále podrobeny multivariantní regresní analýze dle Coxe, kde byly jednotlivé parametry adjustovány na věk, pohlaví a závažnost otravy (pH arteriální krve při příjmu). Rizikový poměr (hazard ratio – HR) a korespondující konfidenční interval byly považovány za hodnoty závislosti a stability.

Přežití bylo vyjádřeno pomocí Kaplan-Meierova testu, pro stanovení váhy jednotlivých komorbidit. Celkové přežití bylo kalkulováno jako čas od příjmu do smrti nebo poslední „follow-up“ návštěvy. Statistická významnost byla stanovena na hladinu  $p < 0,05$ . Statistická analýza byla provedena v programu Excel (Microsoft, Redmond, WA) a pokročilá analýza byla provedena v programu Expert software (Trilobyte, Pardubice, Česká republika) a IBM SPSS verze 24.0 (Chicago, IL).

Do souboru pacientů byli zařazeni všichni pacienti přeživší akutní otravu metanolem pacienti ( $n=84$ ). Data ve skupině následného šestiletého sledování ( $n=54$ ) byla získána přímo od pacientů, zdravotnická a statistická data pacientů mimo sledovanou skupinu ( $n=30$ ) byla získána z matričních úřadů. Intoxikovaní pacienti, kteří se po dimisi aktivně nezúčastnili následného sledování ( $n=30$ ), byli starší než pacienti ve skupině následného sledování ( $n=54$ ) (průměrný věk s SD  $54,9 \pm 4,7$  versus  $47,1 \pm 3,7$  roku;  $p=0,012$ ) s nesignifikantním rozdílem v pohlaví ( $p=0,341$ ) a výskytu chronického alkoholismu ( $p=0,187$ ). Při příjmu do nemocnice nebyl signifikantní rozdíl v hladině sérového etanolu, metanolu a arteriálního pH ( $p > 0,05$ ). Průměrný čas přežití se nelišil mezi oběma skupinami ( $31 \pm 13$  versus  $41 \pm 17$  měsíců,  $p=0,439$ ). Rozdíl v počtu zemřelých během období následného sledování nebyl signifikantní ( $10/54$  versus  $5/30$ ;  $p=0,832$ ).

Základní data pacientů s akutní otravou metanolem jsou prezentována v tabulce č. 22. Alespoň jedna komorbidita byla přítomna u 99 (92 %) pacientů a alespoň jedna komplikace péče byla zaznamenána u 50 (46 %) pacientů ve studované populaci. Prevalence různých komorbidit a komplikací je prezentována v tabulce č. 23. Alkoholická hepatopatie (zahrnující tři případy alkoholické hepatopatie s cirhózou), kardiovaskulární onemocnění a metabolické poruchy byly nejčastějšími. U většiny pacientů byly přítomny 4 a více komorbidit (nejvíce 8 onemocnění), značná část však neměla žádné onemocnění, nebo jen jedno. Více než polovina pacientů neměla žádnou komplikaci během hospitalizace a všichni zemřelí během hospitalizace měli alespoň jednu komplikaci péče.

**Tabulka 22.** Základní demografická, klinická a laboratorní data 108 pacientů a akutní otravou metanolem (n, %, průměr a SD)

Parametr	Všichni pacienti (n=108)	Zemřelí v nemocnici (n=24)	Přeživší v nemocnici (n=84)	P zemřelí/ přeživší nemocnice	Zemřelí follow up (n=15)	Všichni zemřelí (n=39)	Všichni přeživší	P zemřelí follow-up/ přeživší	P zemřelí/ přeživší celkově	Metanolem-indukovaná mozková léze (n=27)	Bez mozkové léze (n=57)	P mozková léze/ bez mozkové léze
Ženy n (%)	23 (21 %)	8 (33 %)	15 (18 %)	0,108	2 (13 %)	10 (26 %)	13 (19 %)	0,623	0,416	7 (26 %)	8 (14 %)	0,194
Věk, roky Věk kategorie:	50.9±2.6	54.4±5.9	49.9±3.0	0,159	56.3±6.8	55.2±4.3	48,5±3,3	<b>0,044</b>	<b>0,016</b>	44.3±4.7	52.5±3.6	<b>0,009</b>
16-40	27 (25 %)	3 (12 %)	24 (29 %)		2 (13 %)	5 (13 %)	22 (32 %)			11 (41 %)	13 (23 %)	
41-50	19 (18 %)	4 (17 %)	15 (18 %)		1 (7 %)	5 (13 %)	14 (20 %)			5 (19 %)	10 (18 %)	
51-60	32 (30 %)	9 (37 %)	23 (27 %)		6 (40 %)	15 (38 %)	17 (25 %)			9 (33 %)	14 (25 %)	
61-více	30 (27 %)	8 (34 %)	22 (26 %)		6 (40 %)	14 (36 %)	16 (23 %)			2 (7 %)	20 (34 %)	
Chronický abúzus alkoholu	88 (81 %)	13 (54 %)	75 (89 %)	0,481	13 (87 %)	26 (67 %)	62 (90 %)	0,410	0,271	21 (78 %)	54 (95 %)	0,905
Kouření	63 (58 %)	4 (17 %)	59 (70 %)	0,611	9 (60 %)	13 (33 %)	50 (72 %)	0,592	0,869	14 (52 %)	45 (79 %)	0,832
Počet komorbidit	2,9±0,4	2,0±0,7	3,2±0,4	<b>0,008</b>	3,9±1,0	2,8±0,6	3,0±0,4	0,069	0,560	3,2±0,7	3,1±0,5	0,818
0-1	25 (23 %)	9 (37 %)	16 (19 %)		1 (7 %)	10 (26 %)	15 (22 %)			6 (22 %)	10 (18 %)	
2	24 (22 %)	8 (34 %)	16 (19 %)		2 (13 %)	10 (26 %)	14 (20 %)			4 (15 %)	12 (21 %)	
3	24 (22 %)	4 (17 %)	20 (24 %)		4 (27 %)	8 (21 %)	16 (23 %)			6 (22 %)	14 (25 %)	
4 a více	35 (33 %)	3 (12 %)	32 (38 %)		8 (53 %)	11 (27 %)	24 (35 %)			11 (41 %)	21 (36 %)	
Počet komplikací	1,5±0,3	3,4±0,4	0,9±0,3	<b>&lt;0,001</b>	1,1±0,9	2,5±0,6	0,9±0,4	0,704	<b>&lt;0,001</b>	1,9±0,7	0,5±0,3	<b>0,001</b>
0	58 (54 %)	0 (0 %)	58 (69 %)		10 (67 %)	10 (26 %)	48 (70 %)			11 (41 %)	47 (82 %)	
1-3	32 (30 %)	14 (58 %)	18 (21 %)		4 (27 %)	18 (47 %)	14 (20 %)			10 (37 %)	8 (14 %)	
4 a více	18 (16 %)	10 (42 %)	8 (10 %)		1 (6 %)	11 (27 %)	7 (10 %)			6 (22 %)	2 (4 %)	
ACCI skóre ACCE kategorie	3,9±0,4	5,3±0,9	3,6±0,5	<b>&lt;0,001</b>	4,7±1,2	5,1±0,7	3,3±0,5	<b>0,015</b>	<b>&lt;0,001</b>	3,6±0,9	3,5±0,5	0,893
0-2	28 (26 %)	1 (4 %)	27 (32 %)		3 (20 %)	4 (10 %)	24 (35 %)			7 (26 %)	20 (35 %)	
3-5	55 (51 %)	13 (54 %)	42 (50 %)		5 (33 %)	18 (46 %)	37 (54 %)			16 (59 %)	26 (46 %)	



6 a více	25 (23 %)	10 (42 %)	15 (18 %)		7 (47 %)	17 (44 %)	8 (11 %)			4 (15 %)	11 (19 %)	
S-Metanol*, mg/L	1350±270	1630±600	1290±310	0,340	1440±840	1550±470	1260±340	0,671	0,330	2060±790	920±240	<b>0,009</b>
pod 500	32 (30 %)	3 (12 %)	29 (35 %)		4 (27 %)	7 (18 %)	25 (36 %)			6 (22 %)	23 (40 %)	
500-1000	23 (21 %)	4 (17 %)	19 (23 %)		3 (20 %)	7 (18 %)	16 (23 %)			3 (11 %)	16 (28 %)	
1000 a více	53 (49 %)	12 (50 %)	41 (42 %)		13 (53 %)	25 (64 %)	28 (41 %)			18 (67 %)	23 (32 %)	
S-Etanol*, mg/L	420±180	0	530±220	--	580±640	230±260	520±240	0,847	0,124	300±360	650±280	0,149
negativní	67 (62 %)	24	43 (51 %)		6 (40 %)	30 (77 %)	37 (54 %)			17 (63 %)	26 (46 %)	
pod 500	19 (18 %)	(100%)	19 (23 %)		5 (33 %)	5 (13 %)	14 (20 %)			7 (26 %)	12 (21 %)	
500 a více	22 (20 %)	0	22 (26 %)		4 (27 %)	4 (10 %)	18 (26 %)			3 (11 %)	19 (33 %)	
Arteriální pH*	7.12±0.05	6.81±0.08	7.21±0.05	<b>&lt;0,001</b>	7.26±0.11	6.99±0.10	7.19±0.06	0,293	<b>0,001</b>	7.02±0.1	7.29±0.04	<b>&lt;0,001</b>
pod 7	32 (30 %)	19 (79 %)	13 (15 %)		2 (13 %)	21 (54 %)	11 (16 %)			11 (40 %)	2 (4 %)	
7.0-7.2	26 (24 %)	3 (12 %)	23 (27 %)		4 (27 %)	7 (18 %)	19 (28 %)			8 (30 %)	15 (26 %)	
7.2 a více	50 (46 %)	0	50 (58 %)		9 (60 %)	9 (28 %)	41 (56 %)			8 (30 %)	42 (70 %)	
Hemodialýza												
Bez HD	28 (26 %)	4 (17 %)	24 (29 %)	<b>0,015</b>	3 (20 %)	7 (18 %)	21 (30 %)	0,304	<b>0,014</b>	4 (15 %)	20 (35 %)	<b>0,020</b>
IHD	40 (37 %)	5 (21 %)	35 (42 %)		6 (40 %)	11 (27 %)	29 (42 %)			11 (41 %)	24 (42 %)	
CVVHD	40 (37 %)	15 (62 %)	25 (29 %)		6 (40 %)	21 (55 %)	19 (28 %)			12 (44 %)	13 (23 %)	
Antidotum												
Bez AD	10 (9 %)	5 (21 %)	5 (6 %)	0,657	1 (7 %)	6 (15 %)	4 (6 %)	0,462	0,390	1 (4 %)	4 (7 %)	0,079
Etanol	73 (68 %)	12 (50 %)	61 (73 %)		12 (80 %)	24 (57 %)	49 (71 %)			17 (63 %)	44 (77 %)	
Fomepizol	25 (23 %)	7 (29 %)	18 (21 %)		2 (13 %)	9 (28 %)	16 (23 %)			9 (33 %)	9 (16 %)	
Folát	80 (74 %)	14 (58 %)	66 (79 %)	<b>0,049</b>	14 (93 %)	28 (72 %)	52 (75 %)	<b>0,046</b>	0,691	21 (78 %)	45 (79 %)	0,905
První pomoc podána	33 (31 %)	1 (4 %)	32 (38 %)	<b>&lt;0,001</b>	7 (47 %)	8 (21 %)	25 (36 %)	0,462	0,093	8 (30 %)	24 (42 %)	0,283

Poznámky \* - měřeno při příjmu do nemocnice;  $p < 0,05$  bylo považováno za signifikantní (tučné číslice). S-MetOH – sérová koncentrace metanolu; S-EtOH – sérová koncentrace etanolu; IHD – intermitentní hemodialýza; CVVHD – kontinuální veno-venózní hemodialýza;  $p < 0,05$  bylo považováno za signifikantní (tučné číslice)

**Tabulka 23.** Prevalence přidružených onemocnění a hospitalizační komplikace u 108 pacientů s akutní otravou metanolem

<b>Přidružené onemocnění</b>	Všichni, n (%)	PSS skóre, 1 (n, %) 2 (n, %) 3 (n, %)	Zemřelí v nemocnici (n=24)	Přeživší v nemocnici (n=84)	P zemřelí/ přeživší hospitalizace.	Zemřelí během follow-up (n=15)	Všichni zemřelí (n=39)	Všichni přeživší (n=69)	P zemřelí follow-up/ přeživší	P zemřelí/ přeživší celkem	Metanolem - indukovaná mozková léze (n=27)	Bez mozkové léze (n=57)	P mozková léze/ bez mozkové léze
1. Arteriální hypertenze	46 (43%)	16 (35%) 8 (17%) 22 (48%)	8	38	0,307	7	15	31	0,905	0,522	7	31	<b>0,015</b>
2. Diabetes mellitus	13 (12%)	3 (23%) 3 (23%) 7 (54%)	2	11	0,535	3	5	8	0,395	0,854	2	9	0,247
Kardiovaskulární onemocnění	27 (25%)	12 (44%)	5	22	0,195	7	12	15			9	13	
3. ICHS	17 (16%)	11 (41%)	2	15	0,699	5	7	10	0,187	0,643	4	11	0,625
4. AKS	3 (3%)	4 (15%)	1	2	0,894	0	1	2	--	0,921	2	0	--
5. Arytmie	4 (4%)		1	3	0,699	1	2	2	0,607	0,594	2	1	0,314
6. Chlopenní vada	3 (3%)		1	2		1	2	1	0,470	0,351	1	1	0,643
7. Hyperlipoproteiémie	49 (45%)	17 (35%) 10 (20%) 22 (45%)	1	48	<b>&lt;0,001</b>	10	11	38	0,422	<b>0,007</b>	17	31	0,470
8. Hyperurikémie	19 (18%)	8 (42%) 4 (21%) 7 (37%)	1	18	<b>0,007</b>	3	4	15	0,885	0,108	7	11	0,501
9. Onemocnění ledvin	29 (27%)	11 (38%) 6 (21%) 12 (41%)	14	15	<b>0,001</b>	3	17	12	0,816	<b>0,007</b>	10	5	<b>0,010</b>
10. Pozitivní onkologická anamnéza	3 (3%)	0 1 (34%) 2 (67%)	1	2	0,699	1	2	1	0,470	0,351	0	2	--
11. CMP v anamnéze	3 (3%)	0 1 (34%) 2 (67%)	1	2	0,699	0	1	2	--	0,921	0	2	--
12. Hypothyroidismus	7 (6%)	1 (14%) 2 (29%) 4 (57%)	0	7	--	1	1	6	0,802	0,158	1	6	0,227

13. Respirační onemocnění	7 (6%)	1 (14%) 2 (29%) 4 (57%)	2	5	0,683	3	5	2	0,149	0,097	1	4	0,519
14. Anémie	10 (9%)	3 (30%) 2 (20%) 5 (50%)	1	9	0,228	3	4	6	0,349	0,810	3	6	0,958
15. Revmatické onemocnění	5 (5%)	1 (20%) 2 (40%) 2 (40%)	0	5	--	0	0	5	--	--	3	2	0,268
16. Polyneuropatie	22 (21%)	11 (50%) 4 (18%) 7 (32%)	1	21	<b>0,002</b>	4	5	17	0,896	0,115	9	12	0,254
17. Epilepsie	5 (5%)	1 (20%) 2 (40%) 2 (40%)	0	5	--	2	2	3	0,372	0,869	0	5	--
18. Alkoholická hepatitis	69 (64%)	23 (34%) 16 (23%) 30 (43%)	12	57	0,114	12	24	45	0,277	0,708	18	39	0,876
<b>Komplikace</b>													
1. Akutní respirační selhání/umělá plicní ventilace	43 (40%)	1 (4%) 5 (12%) 37 (86%)	21	22	<b>&lt;0,001</b>	4	25	18	0,964	<b>&lt;0,001</b>	16	6	<b>&lt;0,001</b>
2. Oběhová / dechová zástava	9 (8%)	0 0 9 (100%)	8	1	<b>0,004</b>	0	8	1	--	<b>0,008</b>	1	0	--
3. Nemocniční / aspirační pneumonie	19 (18%)	4 (21%) 3 (16%) 12 (63%)	4	15	0,895	3	7	12	0,816	0,943	9	6	<b>0,033</b>
4. Alkoholické delirium	10 (9%)	2 (20%) 4 (40%) 4 (40%)	2	8	0,862	3	5	5	0,283	0,383	4	4	0,329
5. Multiorgánové selhání	9 (8%)	0 0 9 (100%)	7	2	<b>0,012</b>	1	8	1	0,470	<b>0,008</b>	1	1	0,643

6. Hypotenze / vazopresory	33 (31%)	1 (3%) 2 (6%) 30 (91%)	20	13	<0,001	3	23	10	0,603	<0,001	8	5	<b>0,042</b>
7. Kóma	37 (34%)	0 0 37 (100%)	20	17	<0,001	2	22	15	0,474	<0,001	12	5	<b>0,002</b>

Poznámky: PSS – „poisoning severity score“ (skóre závažnosti otravy);  $p < .05$  bylo považováno za signifikantní (tučné číslice).

**Tabulka 24.** Výsledky Coxovy regresní analýzy výpočtu poměru rizika (HR) celkové mortality (n = 39), nemocniční mortality (n = 24) a separátního rizika pro jednotlivé komorbidity a komplikace u 108 pacientů s akutní otravou metanolem (neadjustované a adjustované hodnoty pro věk, pohlaví, vstupní pH arteriální krve; jsou uváděna HR s 95% CI )

	Celková mortalita						Nemocniční mortalita					
	Hrubý poměr rizika	95 % CI	p	Adjustované riziko	95 % CI	p	Hrubý poměr rizika	95 % CI	p	Adjustované riziko	95 % CI	p
<b>Komplikace léčby</b>												
Srdeční/dechová zástava	23,04	7,73-68,64	<0,001	11,89	3,34-42,38	<0,001	23,04	7,73-68,64	<0,001	7,80	2,08-29,26	0,002
Arteriální hypotenze/vazopresory	5,89	3,01-11,53	<0,001	4,41	1,69-11,53	0,002	22,04	6,48-74,93	<0,001	6,23	1,38-28,11	0,017
Akutní respirační selhání	4,52	2,25-9,09	<0,001	2,99	1,03-8,69	0,044	41,56	5,58-309,63	<0,001	11,24	1,10-115,33	0,042
Multiorgánové selhání	7,33	3,22-16,66	<0,001	4,22	1,73-10,27	0,002	7,96	3,19-19,87	<0,001	3,61	1,30-10,05	0,014
Koma	3,61	1,87-6,98	<0,001	2,28	0,82-6,28	0,112	13,42	4,52-39,89	<0,001	3,45	0,65-18,22	0,145
Získaná pneumonie/aspirace	1,05	0,46-2,39	0,911	0,76	0,32-1,77	0,522	0,92	0,31-2,71	0,874	0,76	0,24-2,37	0,634
Alkoholické delirium	1,55	0,60-4,00	0,364	1,01	0,39-2,66	0,977	0,84	0,20-3,60	0,816	0,49	0,11-2,18	0,345

Přidružená onemocnění (komorbidity)												
Arteriální hypertenze	0,77	0,39-1,50	0,444	0,50	0,24-1,04	0,062	0,70	0,29-1,66	0,415	0,55	0,20-1,52	0,252
Diabetes mellitus	1,24	0,48-3,18	0,660	0,96	0,36-2,60	0,943	0,75	0,18-3,23	0,705	0,70	0,14-3,46	0,666
Jakékoli kardiovaskulární onemocnění	1,45	0,68-3,08	0,335	1,58	0,69-3,58	0,277	0,66	0,20-2,24	0,507	1,27	0,34-4,74	0,727
Ischemická choroba srdeční	1,26	0,55-2,89	0,578	1,17	0,48-2,83	0,730	0,52	0,12-2,22	0,375	0,79	0,17-3,67	0,767
Akutní koronární syndrom	1,60	0,22-11,70	0,643	0,94	0,12-7,19	0,949	2,34	0,31-17,44	0,406	1,27	0,15-10,56	0,824
Fibrilace síní/ jiné arytmie	2,07	0,50-8,65	0,317	1,42	0,32-6,26	0,641	1,42	0,19-10,59	0,730	0,79	0,10-6,21	0,826
Onemocnění srdeční chlopně	1,87	0,45-7,79	0,390	2,40	0,56-10,31	0,239	1,42	0,19-10,59	0,730	1,96	0,25-15,54	0,523
Hyperlipoproteinémie	0,33	0,16-0,69	<b>0,003</b>	0,43	0,20-0,91	<b>0,028</b>	0,05	0,01-0,34	<b>0,003</b>	0,10	0,01-0,72	<b>0,023</b>
Hyperurikémie	0,51	0,18-1,45	0,208	0,54	0,19-1,55	0,249	0,20	0,03-1,52	0,121	0,38	0,05-3,01	0,362
Onemocnění ledvin	1,70	1,22-2,37	<b>0,002</b>	1,38	0,92-2,07	0,124	2,45	1,58-3,79	<b>&lt;0,001</b>	1,71	1,01-2,88	<b>0,044</b>
Pozitivní onkologická anamnéza	1,55	0,76-3,17	0,227	1,28	0,60-2,75	0,524	1,36	0,50-3,71	0,550	0,80	0,26-2,49	0,704
CMP v anamnéze	1,11	0,15-8,13	0,916	1,06	0,13-8,50	0,953	1,85	0,25-13,73	0,550	0,73	0,07-7,34	0,792

Alkoholická hepatitis	0,82	0,42-1,63	0,577	0,86	0,44-1,70	0,669	0,56	0,24-1,30	0,176	0,53	0,22-1,27	0,155
Hypothyroidismus	0,33	0,05-2,41	0,275	0,32	0,04-2,45	0,274	0,04	0,00-47,58	0,381			
Respirační onemocnění	2,67	1,04-6,88	<b>0,042</b>	2,06	0,76-5,57	0,154	1,59	0,37-6,79	0,534	1,80	0,40-8,10	0,443
Anémie	1,07	0,38-3,04	0,894	0,84	0,29-2,41	0,741	0,39	0,05-2,89	0,356	0,33	0,04-2,52	0,283
Polyneuropatie	0,56	0,22-1,45	0,235	0,45	0,17-1,19	0,107	0,17	0,02-1,27	0,084	0,17	0,02-1,30	0,088
Epilepsie	1,00	0,24-4,18	0,996	2,96	0,63-13,96	0,171	0,05	0,00-159,88	0,459			
Chronický alkoholismus	1,62	0,56-4,64	0,373	1,48	0,51-4,34	0,474	1,64	0,37-7,26	0,516	1,29	0,27-6,15	0,748
Metanolem-indukovaná mozková léze	0,35	0,08-1,55	0,165	0,85	0,15-4,87	0,858						
Jakákoli komorbidita	1,00	0,24-4,15	0,996	0,42	0,10-1,82	0,246	0,61	0,14-2,60	0,501	0,23	0,05-1,07	0,061
ACCI skóre	1,33	1,17-1,51	<b>&lt;0,001</b>	1,22	1,00-1,48	<b>0,046</b>	1,35	1,16-1,58	<b>&lt;0,001</b>	1,17	0,92-1,49	0,201
Počet komorbidit	0,95	0,78-1,15	0,568	0,87	0,71-1,07	0,195	0,74	0,56-0,97	<b>0,032</b>	0,75	0,57-1,00	0,050

Poznámky HR – hazard ratio (poměr rizika); ACCI – index komorbidit - Charlsonovo skóre adjustované na věk;  $p < 0.05$  bylo považováno za signifikantní (tučné číslice).

U většiny pacientů (74 %) bylo v čase hospitalizace ACCI skóre v oblasti střední a vyšší úrovně, což naznačuje významnou zátěž přidruženými onemocněními. 96 % zemřelých mělo střední a vyšší skóre ACCI v čase hospitalizace. Arteriální pH při příjmu je jediným parametrem, který signifikantně ovlivnil hospitalizační mortalitu.

Pro mortalitu ve skupině následného sledování měly signifikantní dopad dva faktory, a sice věk a množství komorbidit vyjádřené pomocí ACCI skóre. 80 % pacientů, kteří zemřeli během šestiletého sledovacího období, mělo střední nebo vysoké skóre ACCI a bylo starší než 50 let. Dopad závažnosti otravy a charakter i počet nemocničních komplikací neměly na mortalitu ve skupině následného sledování signifikantní dopad. Přeživší otravu metanolem s nekrotickou mozkovou lézí byli starší, měli závažnější stupeň intoxikace (nižší pH arteriální krve při příjmu) a měli vyšší počet hospitalizačních komplikací. Chronický abus alkoholů a kouření neměly významný dopad na hospitalizační mortalitu, ani mortalitu v období šestiletého sledování.

Explorativní analýza vztahu mezi hospitalizačními komplikacemi a klinickým výstupem odhalila významnou závislost mezi nemocniční mortalitou a srdeční nebo dechovou zástavou během hospitalizace, akutním respiračním selháním, hypotenzí, kómatem nebo multiorgánovým selháním, nikoli však výskytem aspirační pneumonie nebo alkoholickým delíriem. Pokud byly analyzovány jednotlivé komorbidity separátně, pak byla nalezena souvislost jen mezi renálním onemocněním a klinickým výstupem.

V Coxově regresním modelu byly srdeční/ dechová zástava, akutní respirační selhání a hypotenze signifikantními komplikacemi majícími svůj dopad na hospitalizační i celkovou mortalitu, zatímco multiorgánové selhání mělo signifikantní dopad na hospitalizační mortalitu (tabulka 24). Všichni zemřelí v nemocnici měli alespoň jednu komplikaci léčby a přítomnost alespoň jedné komplikace ovlivnila celkovou mortalitu ve skupině pacientů ve studii po adjustaci na věk, pohlaví a závažnost otravy. Z jednotlivých komorbidit ovlivnilo, po adjustaci na závažnost otravy, negativně hospitalizační mortalitu jen renální onemocnění, zatímco hyperlipoproteinémie prokázala jistý protektivní účinek na hospitalizační i celkovou mortalitu pacientů.

Celkový počet komorbidit, ale ne ACCI skóre, ovlivnil hospitalizační mortalitu blízko limitu významnosti, po adjustaci na ostatní parametry otravy. Avšak vyšší ACCI skóre bylo spojeno s vyšší celkovou mortalitou ve sledované populaci. Riziko úmrtí bylo o 22 % vyšší pro pacienty s vysokým ACCI skóre.



Během šestiletého sledovacího období 15 z 84 pacientů zemřelo. Příčinou smrti byla onkologická onemocnění v 7 případech (47 %, karcinom prostaty, karcinom pankreatu, karcinom jícnu, plicní nádor a akutní leukémie), srdeční onemocnění ve 4 případech (27 %, koronární nemoc a kardiomyopatie), alkoholická jaterní cirhóza ve 3 případech a komplikace spojené s diabetem v 1 případě. Pacienti, kteří zemřeli, byli starší než přeživší ( $56,3 \pm 6,8$  versus  $48,5 \pm 3,3$  roků respektive;  $p=0,044$ ). Pacienti, kteří zemřeli během sledovaného šestiletého období, se nelišili od přeživších, co se týče pohlaví, počtu případů chronického alkoholismu nebo kouření (pro všechny případy je  $p>0,05$ ). Počty případů trvalých následků spojených s metanolovou otravou, tedy metanolem indukovaného poškození mozku (přítomnost lézí na MRI) ani zrakových následků, se nelišily ve skupinách zemřelých versus přeživších ( $p=0,277$  a  $0,490$ , respektive). Laboratorní data při příjmu do nemocnice, která odrážejí závažnost intoxikace, ani komplikace léčby během hospitalizace neměly signifikantní vliv na mortalitu v šestiletém sledovacím období po propuštění z nemocnice (pro všechny  $p>0,05$ ).

Vliv jednotlivých komplikací léčby, sledovaných odděleně, na mortalitu pacientů během šesti let nebyl signifikantní. S výjimkou pacientů, kteří prodělali delirium během hospitalizace, kde byla pravděpodobnost úmrtí až pětinasobně zvýšená (tabulka 25). Tito pacienti vykazovali těžkou závislost na alkoholu při příjmu a delirium bylo způsobeno syndromem z odnětí po skončení podávání antidota.

Dle výsledků univariální analýzy, vyšší ACCI skóre bylo spojeno s vyšší mortalitou v následném sledovaném období. Pacienti s kardiovaskulárními a respiračními onemocněními měli vyšší riziko úmrtí, avšak alkoholismus a alkoholická hepatitida neměly za následek zvýšenou mortalitu ve sledovaném období. Pokud byly započteny ostatní vlivy, pak fibrilace síní a ostatní srdeční arytmie a respirační onemocnění měly za následek zvýšenou mortalitu ve sledovaném období.

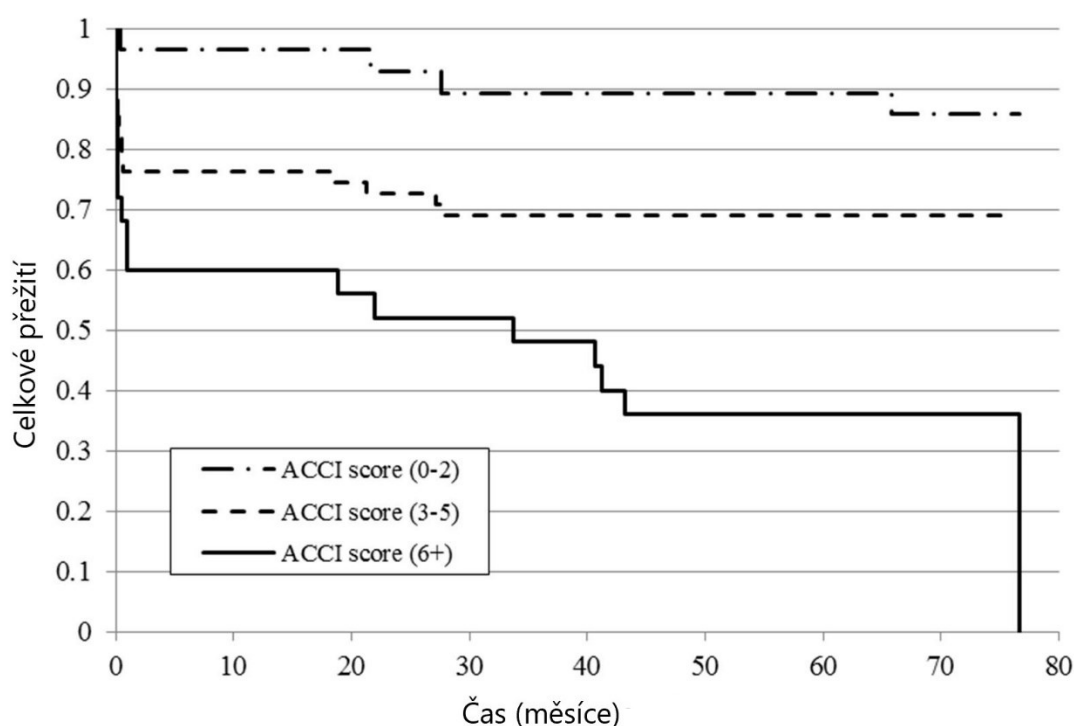
**Tabulka 25.** Výsledky Coxovy regresní analýzy pro výpočet poměru rizika v období následného šestiletého sledování mortality a jednotlivých hospitalizačních komplikací a přidružených onemocnění u 84 pacientů přeživších akutní otravu metanolem (neadjustované a adjustované hodnoty na věk, pohlaví a vstupní pH arteriální krve; (jsou zobrazeny HR s 95 % CI)

	PSS skóre, 1 (n, %) 2 (n, %) 3 (n, %)	Hrubý poměr rizika	95 % CI	p	Adjustovaný poměr rizika	95 % CI	p
<b>Komplikace při léčbě</b>							
Hypotenze/vazopresory	1 (8 %) 1 (8 %) 11 (84 %)	0,96	0,21-4,29	0,957	2,98	0,50-17,58	0,228
Akutní respirační selhání	1 (5 %) 2 (9 %) 19 (86 %)	0,77	0,21-2,75	0,682	3,17	0,58-17,24	0,183
Multiorgánové selhání	0 0 2 (100%)	5,17	0,67-39,67	0,114	9,68	0,85-110,19	0,067
Koma	0 0 17 (100 %)	0,29	0,04-2,21	0,232	0,66	0,08-5,67	0,705
Nemocniční pneumonie/ aspirace	4 (27 %) 2 (13 %) 9 (60 %)	1,29	0,36-4,62	0,696	2,03	0,51-8,17	0,318
Alkoholické delirium	2 (25 %) 2 (25 %) 4 (50 %)	3,34	0,93-12,01	0,065	4,67	1,25-17,42	<b>0,022</b>
Jakákoli komplikace	4 (16 %) 2 (8 %) 19 (76 %)	0,90	0,28-2,88	0,861	1,67	0,45-6,16	0,444
<b>Přidružená onemocnění (komorbidity)</b>							
Arteriální hypertenze	16 (42 %) 8 (21 %) 14 (37 %)	0,90	0,31-2,58	0,839	0,53	0,17-1,69	0,282
Diabetes mellitus	3 (27 %)	2,14	0,60-7,68	0,242	1,70	0,44-6,51	0,440

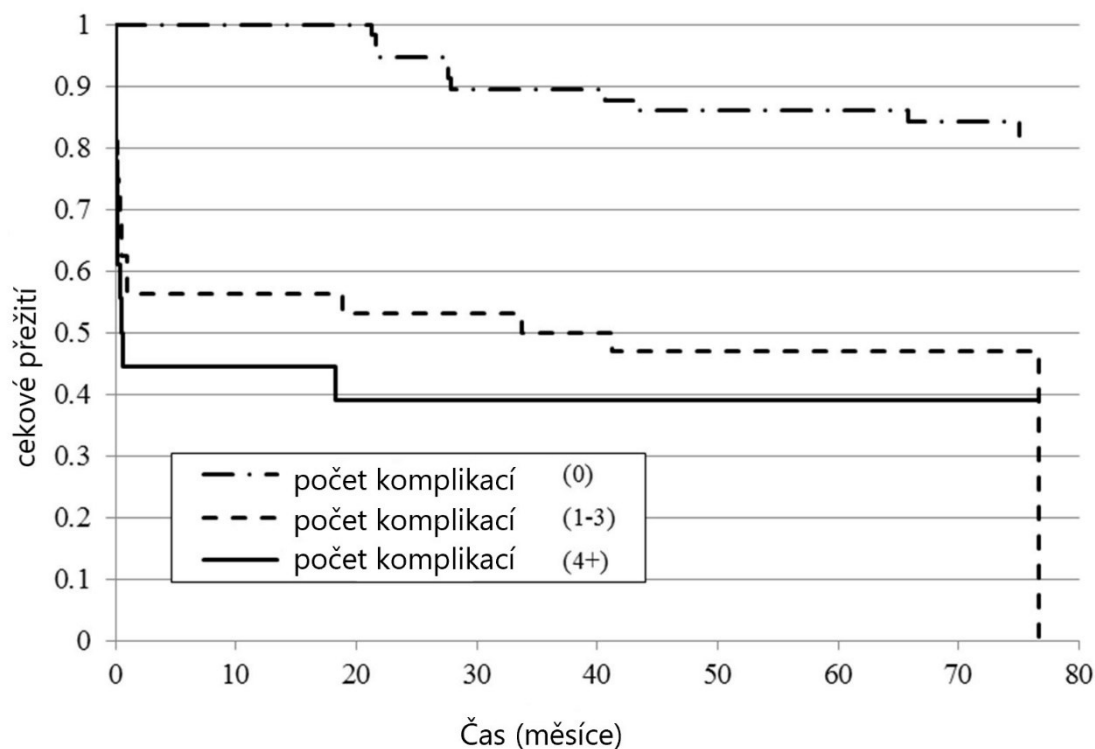
	3 (27 %) 5 (46 %)						
Jakékoli kardiovaskulární onemocnění	10 (46 %) 8 (36 %) 4 (18 %)	3,46	1,20-9,98	<b>0,022</b>	2,36	0,76-7,35	0,140
Ischemická choroba srdeční	7 (46 %) 4 (27 %) 4 (27 %)	2,96	0,99-8,83	0,052	1,88	0,56-6,32	0,307
Fibrilace síní/ jakákoli srdeční arytmie	1 (33 %) 0 2 (67 %)	3,74	0,49-28,76	0,205	13,25	1,33-131,81	<b>0,027</b>
Chlopenní srdeční vada	2 (100 %) 0 0	2,71	0,35-20,74	0,337	2,13	0,27-16,82	0,471
Hyperlipoproteinémie	17 (35 %) 10 (21 %) 21 (44 %)	1,35	0,45-4,02	0,594	1,57	0,50-4,91	0,439
Hyperurikémie	8 (45 %) 4 (22 %) 6 (33 %)	1,05	0,29-3,75	0,945	1,01	0,28-3,67	0,994
Onemocnění ledvin	11 (73 %) 4 (27 %) 0	0,82	0,39-1,73	0,596	1,06	0,47-2,39	0,890
Pozitivní onkologická anamnéza	0 1 (50 %) 1 (50 %)	1,87	0,67-5,18	0,232	1,47	0,52-4,12	0,466
Alkoholická hepatitis	23 (41 %) 15 (26 %) 19 (33 %)	1,70	0,47-6,09	0,415	1,71	0,47-6,24	0,419
Hypothyroidismus	1 (14 %) 2 (29 %) 4 (57 %)	0,82	0,11-6,25	0,846	1,12	0,12-10,01	0,922
Respirační onemocnění	1 (20 %) 2 (40 %) 2 (40 %)	4,86	1,34-17,54	<b>0,016</b>	4,99	1,16-21,48	<b>0,031</b>
Anémie	3 (34 %) 2 (22 %)	2,55	0,71-9,15	0,152	2,42	0,67-8,74	0,177

	4 (44 %)						
Polyneuropatie	11 (52 %) 4 (19 %) 6 (29 %)	,,35	0,42-4,30	0,614	1,21	0,36-4,03	0,762
Epilepsie	1 (20 %) 2 (40 %) 2 (40 %)	2,77	0,62-12,41	0,182	1,65	0,34-8,06	0,535
Chronický alkoholismus	31 (41 %) 15 (20 %) 29 (39 %)	1,59	0,36-7,12	0,542	1,67	0,35-7,91	0,516
Metanolem-indukovaná mozková léze	6 (22 %) 2 (8 %) 19 (70 %)	0,35	0,08-1,55	0,165	0,85	0,15-4,87	0,858
ACCI skóre		1,28	1,02-1,60	<b>0,030</b>	1,35	0,96-1,89	0,087
Počet komorbidit		1,29	0,98-1,69	0,069	1,23	0,93-1,63	0,151

Kaplan-Meierova křivka zobrazuje signifikantní rozdíl v přežití pacientů s vyšším ACCI skóre, (6 a více bodů) ve srovnání s nízkou zátěží přidružených onemocnění ( $p<0,001$ ) a střední zátěží ( $p=0,013$ ) (obr. 14). Dále je pak patrný signifikantní rozdíl mezi pacienty bez nemocničních komplikací a pacienty s 1-3 nebo 4 a více komplikacemi ( $p<0,001$ ). Nicméně nebyl zaznamenán rozdíl v přežití mezi pacienty se středním a vyšším počtem komplikací (obr. 15).

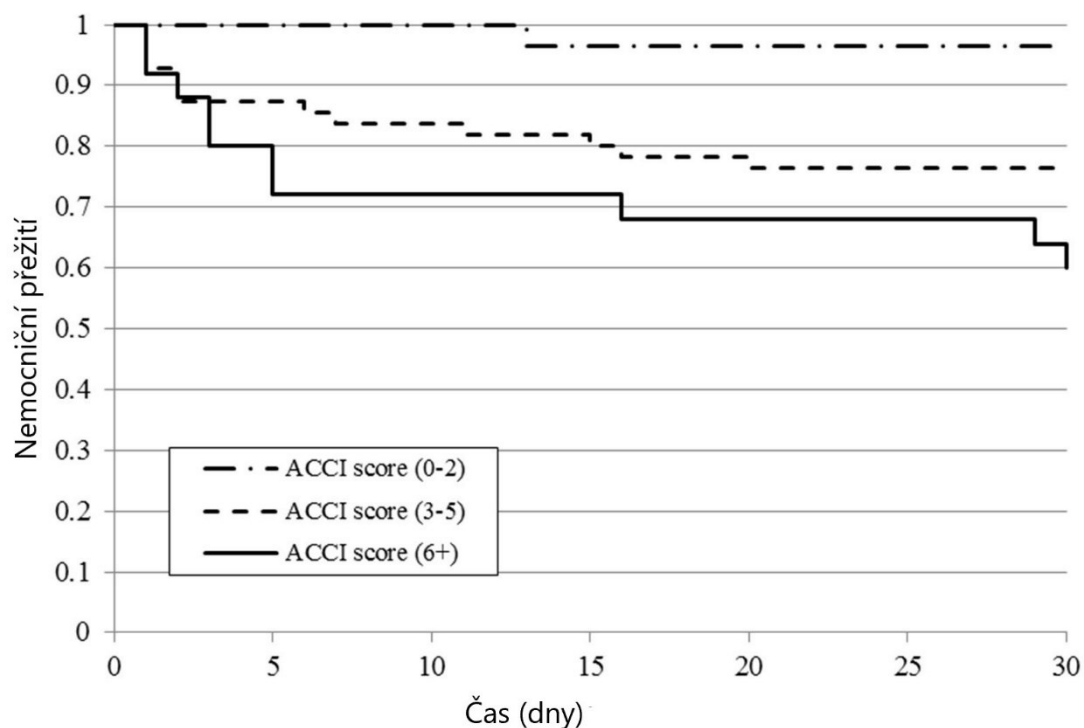


**Obrázek 14.** Kaplan-Meierova křivka pro odhad celkového přežití v závislosti na ACCI skóre ve studované populaci (n=108)

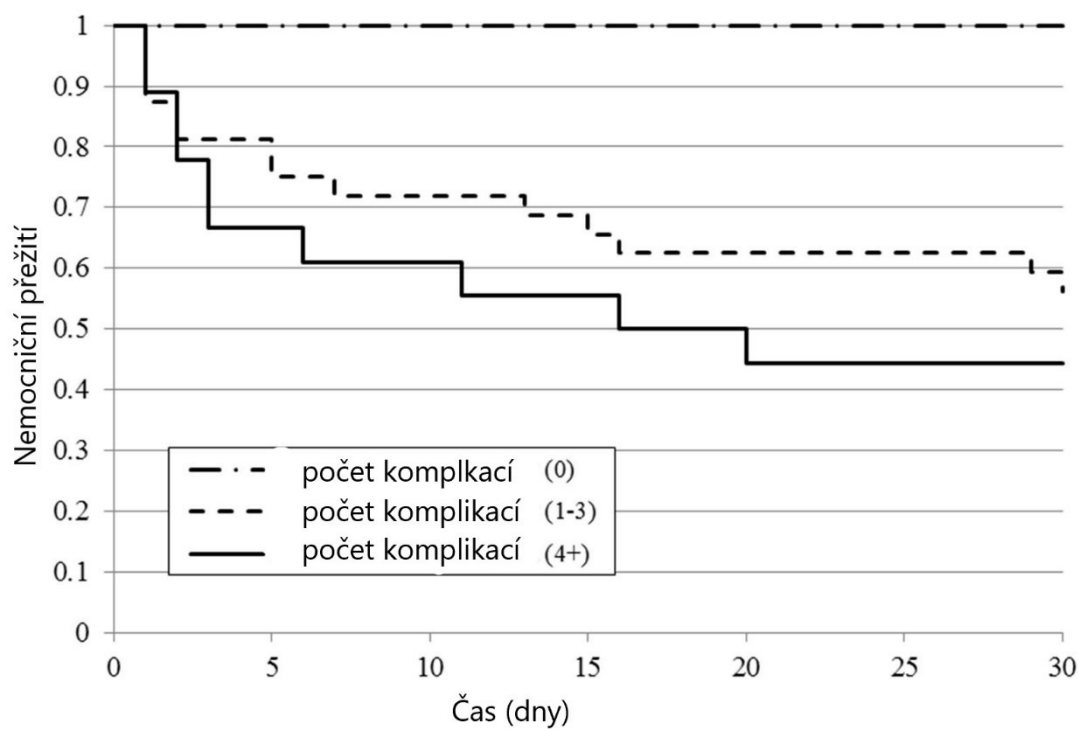


**Obrázek 15.** Kaplan-Meierova křivka pro odhad celkového přežití podle počtu hospitalizačních komplikací ve studované populaci (n=108)

Třicetidenní hospitalizační přežití bylo signifikantně vyšší u pacientů s nízkým ACCI skóre, ve srovnání s těmi se středním ( $p=0,023$ ) nebo vysokým ( $p=0,001$ ). Rozdíl mezi skupinami se středním a vysokým skóre nebyl signifikantní (obr. 16). Výsledky byly podobné pro nemocniční přežití, když bylo hodnoceno množství hospitalizačních komplikací, pacienti bez hospitalizačních komplikací měli signifikantně vyšší přežití ve srovnání s pacienty s 1-3 a 4 a více komplikacemi (pro oba je  $p<0,001$ ), ale rozdíly již nebyly patrné při srovnání mezi skupinami středního a vysokého výskytu komplikací (obr. 17).

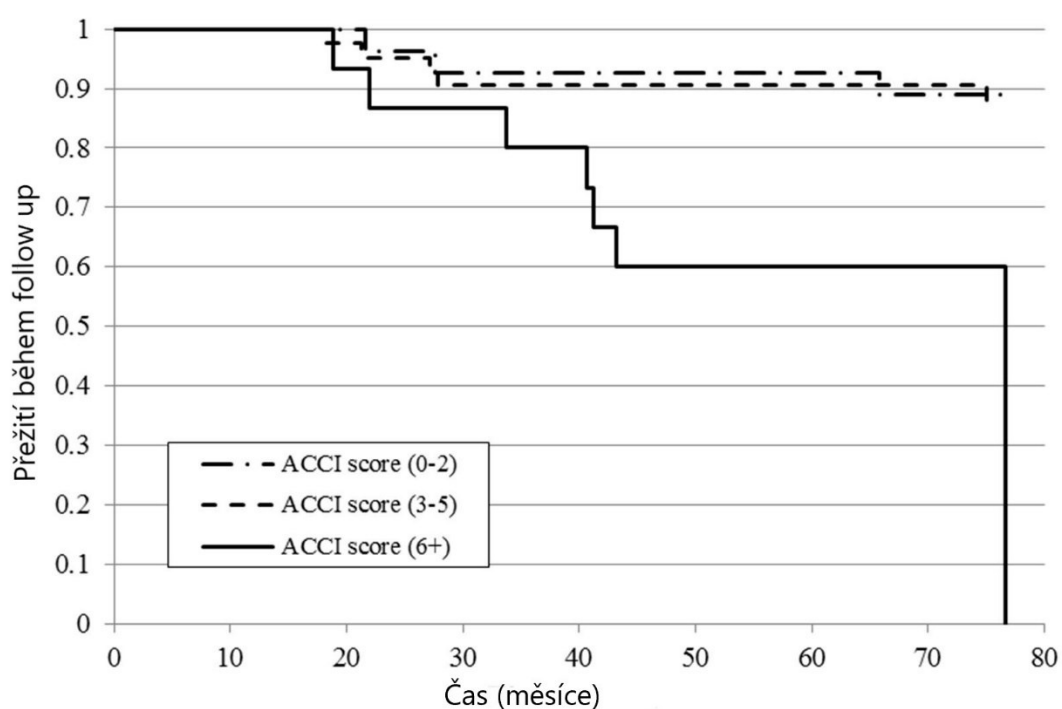


**Obrázek 16.** Kaplan-Meierova křivka 30denního nemocničního přežití dle ACCI skóre ve studované populaci (n=108)



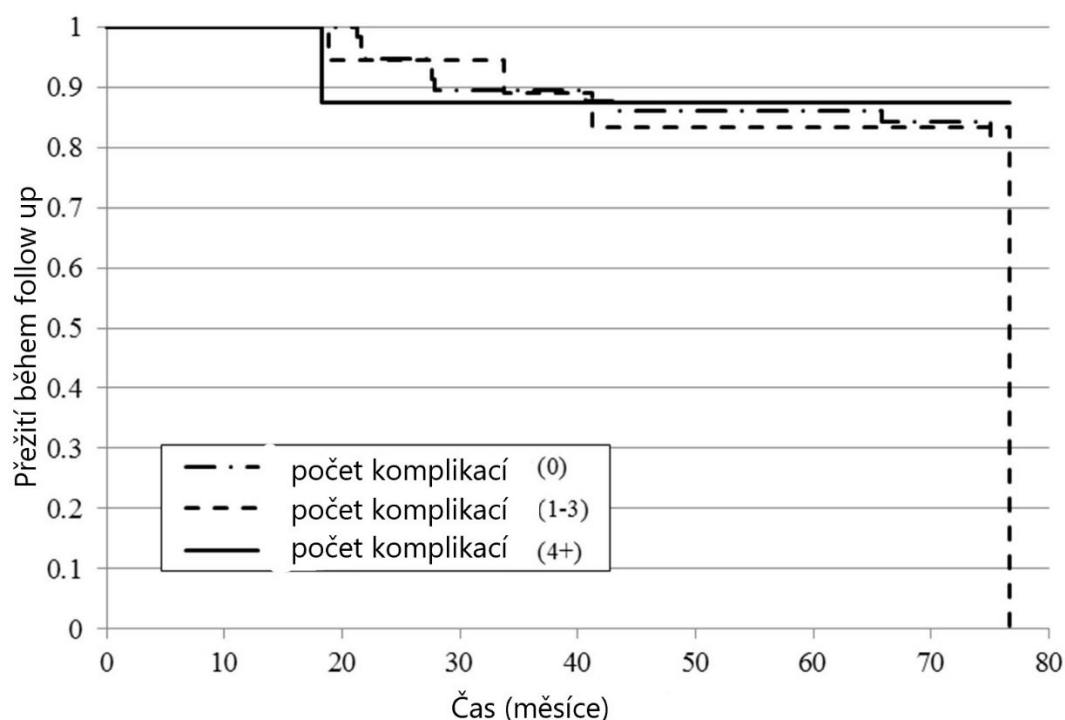
**Obrázek 17.** Kaplan-Meierova křivka 30denního nemocničního přežití podle počtu hospitalizačních komplikací ve studované populaci (n=108)

Nakonec při hodnocení přežití během období následného sledování, pacienti s vysokým ACCI skóre (6 a více) měli signifikantně vyšší mortalitu v porovnání s těmi s nízkým ( $p=0,027$ ) nebo středním ( $p=0,020$ ) skóre (obr. 18). Nebyl spatřen žádný účinek počtu nemocničních komplikací na přežití v šestiletém sledovaném období (obr. 19).



**Obrázek 18.** Kaplan-Meierova křivka přežití během 6-letého období sledování podle ACCI skóre ve skupině pacientů přeživších hospitalizaci ( $n=84$ )





**Obrázek 19.** Kaplan-Meierova křivka přežití během 6-letého období sledování podle počtu nemocničních komplikací ve skupině pacientů přeživších hospitalizaci (n=84)

Naše studie hodnotí šestileté přežití ve sledované kohortě pacientů, kteří prodělali akutní otravu metanolem, vztahy mezi přežitím a počtem nemocničních komplikací, komorbidit a trvalých následků intoxikace. Studie ukazuje, že povaha a množství komplikací léčby významně ovlivňují nemocniční mortalitu, ale ne mortalitu v následném sledovaném období po propuštění z nemocnice. Oproti tomu, zátěž v podobě počtu přidružených onemocnění ovlivnila jak celkovou mortalitu, tak mortalitu v následném šestiletém sledování; pacienti s vyšším ACCI skóre měli signifikantně vyšší riziko úmrtí během sledovaného období i po adjustaci na věk, pohlaví a závažnost otravy. Nebyl pozorován účinek chronického alkoholismu a alkoholické hepatitidy ani na nemocniční mortalitu, ani na mortalitu v následném sledovaném období, avšak u pacientů, kteří během hospitalizace vyvinuli delirium způsobené odnětím alkoholu, byla pozorována cca 5krát vyšší mortalita v následujících letech. CNS následky otravy způsobené hemoragickou nebo nehemoragickou mozkovou lézí zachycenou pomocí MRI neměly účinek na mortalitu ve sledovaném období. U pacientů, kteří zemřeli během sledovaného období, po propuštění z nemocnice, bylo přibližně u poloviny z nich příčinou úmrtí maligní nádorové onemocnění.

V sledované populaci, která je poměrně mladá, byla přidružená onemocnění přirozeně přítomna. Alkoholická hepatopatie, arteriální hypertenze a hyperlipoproteinémie byly přítomny u více než 40 % pacientů. I přes tuto skutečnost však cca 45 % pacientů mělo méně než 3 komorbidity, což ukazuje na relativně nízkou individuální zátěž u mladých pacientů. Komorbidity hodnocené zvlášť měly poměrně malý dopad na nemocniční mortalitu, zde však dominuje vliv nemocničních komplikací a závažnost samotné otravy. Pokud hodnotíme zvlášť jednotlivé komorbidity, pak jen onemocnění ledvin představuje zvýšené riziko hospitalizační mortality.

Zatímco ACCI skóre a počet komorbidit měly jen omezený vliv na nemocniční mortalitu, přítomnost komplikací léčby zvýšila riziko hospitalizačního úmrtí nezávisle na věku a závažnosti otravy. Proto situace, kdy došlo k zástavě dechu nebo oběhu, multiorgánovému selhání, šokového stavu s nutností vysoké katecholaminové podpory a akutnímu respiračnímu selhání mají nezávislou prognostickou hodnotu. Všichni pacienti, kteří zemřeli v nemocnici, měli alespoň jednu komplikaci, a jen 10 % pacientů, kteří měli více než 4 komplikace, přežilo. Koma při příjmu do nemocnice je známým prognostickým parametrem špatné prognózy. V naší studii neměl tento parametr nezávislou výpovědní hodnotu, protože tato situace byla zpravidla doprovázena akutním respiračním selháním s nutností intubace a umělé plicní ventilace, šokovým stavem s nutností podávání vazopresorické podpory a často také dechovou/ oběhovou zástavou s nutností kardiopulmonální resuscitace.

Nemocniční pneumonie na podkladě aspirace byla relativně častou komplikací, avšak bez dopadu na nemocniční mortalitu. Časná diagnóza s včasným podáním antibiotické léčby je pravděpodobným vysvětlením. Delirium jako následek odnětí alkoholu, po ukončení terapie antidotem etanolem, je poměrně častou komplikací u chronických pijáků alkoholu (Zacharov S, 2014; 2015a; 2015b). Dopad deliria na nemocniční mortalitu nebyl signifikantní, nicméně byl to jediný nezávislý mortalitní prediktor pro čas šestiletého období následného sledování. Ostatní nemocniční komplikace neměly dopad na mortalitu v následném sledovaném období po propuštění z nemocnice. Prognostický dopad alkoholického deliria je možné vysvětlit špatným zdravotním stavem dlouholetých pijáků s množstvím přidružených onemocnění.

Úmrtnost pacientů během času následného sledování po propuštění z nemocnice byla vysoká, přibližně jedna pětina jich zemřela během 26 až 48 měsíců. Ve studii Paasmy (Paasma R, 2009) byla mortalita během šestiletého sledování dokonce vyšší než v našem souboru. Jako nejčastější příčinu úmrtí

uvádí autor intoxikaci alkoholem (alkoholem neznámého původu – 27 %), další pak srdeční onemocnění (23 %), trauma (11 %) a pneumonii (8 %).

Zajímavým zjištěním bylo to, že cca polovina pacientů zemřela během krátkého období na maligní nádorové onemocnění různé povahy (průměrné přežití  $44 \pm 21$  měsíců). Průměrný věk byl v této skupině 67 let (49-69 let). Formaldehyd je prvním produktem oxidace metanolu pomocí ADH, jeho poločas je velice krátký pro jeho rychlou degradaci pomocí formaldehyd dehydrogenázy, jejíž aktivita se u jednotlivých jedinců liší z důvodu genového polymorfismu. Mezinárodní agentura výzkumu onkologických onemocnění (International Agency for Research in Cancer - IARC) uvádí formaldehyd jako kancerogen skupiny I (IARC, 2006), podobně pak hovoří i další zdroje (<http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>). Není známo, jestli krátká masivní produkce formaldehydu během intoxikace metanolem má karcinogenní potenciál, který může vyvolat nádorové bujení v dalších letech. Potenciální příčinou nádorového bujení může být i produkce kyslíkových radikálů, která je zvýšená působením formaldehydu, svou roli může hrát i oxidativní stres (Hlušička J, 2018, 2019a, 2019b). Stejně jako metanol je etanol, respektive alkoholické nápoje, klasifikován jako karcinogen I. skupiny.

Druhou nejčastější příčinou smrti byla v období následného sledování kardiovaskulární onemocnění (27 %), stejně jako v publikaci Paasma (Paasma R, 2009). Některé epidemiologické studie ukazují vyšší mortalitu na kardiovaskulární onemocnění u těžkých pijáků alkoholu (Leong DP, 2014; Mostofsky E; 2016). Na druhou stranu i přes skutečnost, že 81 % pacientů ve studované populaci byli chronickými pijáky alkoholu a symptomy alkoholické hepatitidy byly přítomny u 64 % pacientů, jen 3 z 84 pacientů zemřeli na selhání jater v důsledku alkoholické cirhózy během období následného sledování. Nebyla zaznamenána závislost mezi chronickým užíváním alkoholu, alkoholickou hepatitidou a celkovou, nemocniční, nebo následnou mortalitou. Tato skutečnost může být vysvětlena vysokým výskytem chronického abúzu alkoholu ve sledované skupině, dominantním podílem závažnosti otravy a charakterem nemocničních komplikací s dopadem na nemocniční mortalitu. Dále pak delší dobou nutnou k progresi alkoholické hepatitidy do podoby cirhózy s jaterním selháním, a pak doba šestiletého sledování může být příliš krátká (D'Amico G, 2006).

Mozkové léze v podobě nekrózy v oblasti bazálních ganglií (s dominující predilekcí bilaterálního poškození putamen), neměly dopad na úmrtnost v šestiletém sledovaném období. Metanolem indukovaný neuronální zánět

typicky nepřetrvává delší dobu po akutní otravě, nemá tendenci přecházet do chronického stavu (Zakharov S, 2018). Jen 3 z 27 pacientů s mozkovými lézemi, 2 muži a jedna žena zemřeli v průběhu šestiletého sledování na jaterní cirhózu a karcinom pankreatu.

Predikce úmrtí v období dlouhodobého sledování během let po propuštění z nemocnice u pacientů po akutní metanolové otravě, má svou důležitost pro plánování screeningových vyšetření, klinického vyšetření a léčebné intervence, zvláště v případech, kdy je léčba na místě (Zamani N, 2019). V současné době mnoho pacientů, kteří přežijí akutní otravu metanolem, nejsou zařazeni do žádného dlouhodobého programu sledování. Skutečnost, že jedna pětina přeživších akutní otravu metanolem zemře přibližně do pěti let po propuštění z nemocnice, dvě třetiny z tohoto počtu pak zemřou na maligní nádorové onemocnění nebo kardiovaskulární onemocnění, zdůrazňuje potřebu, screeningu, prevence, včasné diagnózy a léčby. Včasná léčba by pak mohla vést k delšímu přežití v této skupině pacientů.

## 6. Závěr

Akutní otravy metanolem jsou závažným stavem s vysokou mortalitou, která může dosahovat při hromadných otravách až 40 %, vyžadujícím neprodlenou intenzivní léčbu zahrnující podání antidota etanolu nebo fomepizolu, korekci vnitřního prostředí pomocí natrium bikarbonátu, aplikaci folátu a zahájení mimotělní eliminační metody. Časový faktor zahájení léčby je zásadní, dle studie S. Zacharova a kol. pacienti profitují z podání antidota v přednemocniční péči (Zakharov et al., 2015). Před vypuknutím epidemie v České republice v roce 2012 zůstávalo v léčbě akutní intoxikace mnoho neznámých. Často kladené otázky byly, jestli je fomepizol superiorním antidotem ve srovnání s etanolem, nebo jaká je optimální volba eliminační metody.

V současné studii jsme se zaměřili na různé dostupné možnosti léčby a jejich dopad na prognózu pacientů dle zvolené eliminační metody, na nákladovou efektivitu dle zvoleného způsobu terapie a na následnou kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu metanolem. Předchozí studie S. Zacharova a kol. nepotvrdila hypotézu o superioritě fomepizolu jako antidota v porovnání s etanolem, po adjustaci na vstupní pH arteriální krve, tedy na závažnost otravy, vliv volby antidota na nemocniční mortalitu a prevalenci dlouhodobých následků otravy ze strany zraku a CNS byl nesignifikantní (Zakharov S., 2015). Na tuto práci navazuje naše studie nákladové efektivity, která prokázala v podmínkách České republiky více než třikrát vyšší cenu léčby v případě volby fomepizolu jako antidota.

Srovnatelná nákladová efektivita eliminačních metod neměla tak velké rozdíly; nesignifikantně nižší cenu měla intermitentní hemodialýza, která je efektivnější metodou z hlediska rychlosti korekce acidémie a eliminace metanolu a formiátu.

U pacientů s otravou metanolem léčených různými druhy antidot a různými modalitami hemodialýzy jsme nenašli signifikantní rozdíl v následné kvalitě života. Naše studie potvrzuje možnost bezpečného použití etanolu v rámci nemocniční léčby intoxikace metanolem, tak aby nebyla nikterak ovlivněna kvalita péče v zemích s horším ekonomickým zázemím (Rulíšek J, 2017), kde je vyšší pravděpodobnost výskytu epidemie otrav metanolem.

V naší studii jsme dlouhodobě sledovali dynamiku následné kvality života pacientů přeživších otravu metanolem a prokázali její dlouhodobé snížení, zejména v doméně fyzického zdraví. Výraznější pokles následné kvality života byl pozorován u pacientů s hemoragickou nekrózou bazálních ganglií na MRI

mozku a se sníženou tloušťkou vrstvy nervových vláken sítnice na optické koherenční tomografii.

Data získaná v rámci studie jednoznačně ukazují na význam časového faktoru pro rozvoj metabolické acidózy, a tedy že čas zahájení léčby má zásadní roli jak pro přežití pacientů, tak i pro prevenci dlouhodobých zdravotních následků otravy. Oddálení zahájení léčby vede k rozvoji těžké metabolické acidózy s vysokými sérovými koncentracemi jak formiátu, tak i laktátu s následným rozvojem histotoxické hypoxie. Vyšší sérová koncentrace mravenčanu v nedisociované podobě je pak klíčovým faktorem pro vznik hemoragických nekrotických mozkových lézí a degeneraci axonů zrakového nervu. Přítomnost uvedených patologických změn u pacientů s otravou metanolem přináší eskalaci hospitalizačních a celkových nákladů na léčbu a má za následek dlouhodobě sníženou následnou kvalitu života.

V šestiletém sledovaném období po propuštění z nemocnice jsme pozorovali relativně vysokou mortalitu. Zatímco prognózu přežití pacienta v době hospitalizace s akutní otravou ovlivňují hlavně komplikace během hospitalizace (zvláště ty závažné jako je dechová/ oběhová zástava), tyto pak již nemají souvislost s úmrtností po propuštění z nemocnice.

Na mortalitu v dlouhodobém sledování mají dopad zejména přidružená onemocnění. Během dlouhodobého sledování byl pozorován vysoký výskyt maligních nádorových onemocnění. Může tedy existovat souvislost vzniku těchto onemocnění se zátěží formaldehydem jako prvním produktem oxidace metanolu v organismu, ta však nebyla doposud přímo prokázána.

## Reference:

1. "ACQLI" (PDF). Galen-Research.com. Galen Research. Retrieved 11 November 2013.
2. Aabakken L, Johansen KS, Rydningen EB, et al., Osmolal and anion gaps in patients admitted to an emergency medical department. *Hum Exp Toxicol*. 1994 Feb;13(2):131-4.
3. Abramson S, Singh AK, et al., Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:695–701.
4. Amir, Marianne, Lewin-Epstein, Noah; Becker, et al., "Psychometric Properties of the SF-12 (Hebrew Version) in a Primary Care Population in Israel". *Medical Care*. 40 (10): 918–28
5. Balik M, Porizka M, Rulisek J, et al. Management of accidental hypothermia: an established extracorporeal membrane oxygenation centre experience *Perfusion*. 2019 Apr;34(1\_suppl):74-81.
6. Balik M, Rulisek J, Leden P, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Apr;126(7-8):246-7.
7. Balik M, Waldauf P, Rulisek J, et al. Efficacy and safety of 1C class antiarrhythmic agent (propafenone) for supraventricular arrhythmias in septic shock compared to amiodarone: protocol of a prospective randomised double-blind study. *BMJ Open*. 2019 Sep 3;9(9)
8. Barceloux DG , Bond GR , Krenzelok EP , et.al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning . *J Toxicol Clin Toxicol* 2002 ; 40 : 415 – 446 .
9. Beltz EE, Mullins ME (2010). Radiological reasoning: hyperintensity of the basal ganglia and cortex on FLAIR and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 195(3 Suppl): S1–8.
10. Bennet IL Jr, Cary FH, Mitchell GL Jr, Cooper MN, et al. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1953 Dec;32(4):431-63.

11. Berendt RC, Passerini L, Legatt D, et. al. Severe methanol intoxication: Methanol pharmacokinetics and serum osmolality. *J Crit Care*, 1987; 2(3): 181-186.
12. Bergner, M., Bobbitt, R.A., Carter, W.B. et al. (1981). The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Medical Care*, 19, 787-805.
13. Berwick, D.M., Murphy, J.M., Goldman, P.A., et.al. (1991). Performance on a five-item mental health screening test. *Medical Care*, 29, 169.
14. Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Ceskaa Slovenska Neurologie a Neurochirurgie* 2014;77(3):320–5.
15. Bezdicek O, Michalec J, Seidl Z, et al., Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77/110:320–5.
16. Bhatia R, Kumar M, Garg A, et al., (2008). Putaminal necrosis due to methanol toxicity. *Pract Neurol*. 8: 386–387.
17. Black KA, Eells JT, Noker PE, et al., Role of hepatic tetrahydrofolate in the species difference in methanol toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Jun;82:3854-8.
18. Blanco M, Casado R, Vázquez F, et al, (2006). CT and MR Imaging Findings in Methanol Intoxication. *AJNR Am J Neuroradiol*. 27: 452–454.
19. Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):424-9.
20. Breslin, S. (1991). Quality of life: how is it measured and defined? *Urologia Internationalis*, 46, 246251.
21. Bullinger, M. (1994). Ensuring international equivalence of quality of life measures: problems and approaches to solution. In J. Orley and W. Kuyken (Eds), *Quality of Life Assessment: International Perspectives*. Heidelberg: Springer-Verlag.
22. Burgetova A, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Osmotic Demyelination Syndrome (Central pontine and extrapontine myelinolysis with



coagulative necrosis of the putamina and cortical laminare necrosis). A case report and review of the literature. *Neuroradiol J.* 21: 521–526.

23. Calman, K. C. (1987). Definitions and dimensions of quality of life. In N. K. Aaronson and J. Beckman (Eds), *The Quality of Life of Cancer Patients. Monograph Series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). Vol. 17.* New York: Raven Press.
24. Caparros-Lefebvre D, Policard J, Sengler C, et al. (2005). Bipallidal haemorrhage after ethylene glycol intoxication. *Neuroradiology.* 47: 105–107
25. Carelli V<sup>1</sup>, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res.* 2004 Jan;23(1):53-89.
26. Cook RJ, Champion KM, Giometti CS, et al. Methanol toxicity and formate oxidation in NEUT2 mice. *Arch Biochem Biophys,* 2001; 393(2): 192-198.
27. Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, et al. Methanol and ethylene glycol acute poisonings - predictors of mortality. *Clin Toxicol (Phila).* 2011 Dec;49(10):900-6.
28. Davis LE, Adair JC, et al. Parkinsonism from methanol poisoning: benefit from treatment with anti-parkinson drugs. *Mov Disord* 1999;14(3):520–2.
29. Demedts P, Theunis L, Wauters A, et al. Excess serum osmolality gap after ingestion of methanol: a methodology-associated phenomenon? *Clin Chem,* 1994; 40(8): 1587-1590.
30. Dorwart WV, Chalmers L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. *Clin Chem.* 1975;21:190–4.
31. Ebrahim, Shah; Barer, David; Nouri, Fiona (1986). "Use of the Nottingham Health Profile with patients after a stroke". *Journal of Epidemiology & Community Health.* 40 (2): 166–9.
32. Eells JT, Makar AB, Noker PE, et al. Methanol poisoning and formate oxidation in nitrous oxide-treated rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981 Apr;217(1):57-61.

33. Eells JT, McMartin KE, Black K, et al. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. JAMA. 1981 Sep 11;246(11):1237-8
34. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. Medicine (Baltimore), 1977; 56(1): 38-54.
35. Erecinska, M., DF Wilson: Inhibitors of cytochrome c oxidase. Pharmacol. Therap.1980, 8, 1-20
36. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217-231.
37. Fallowfield, L. (1990). The Quality of Life: The Missing Measurement in Health Care. Souvenir Press.
38. Feaney MB, Anthony DC, Frosch MP, et al. (2001). August 2000: Two cases with necrosis and hemorrhage in the putamen and white matter. Brain Pathol. 11 121–2,125.
39. Ferrari LA, Arado MG, Nardo CA, et al. Post-mortem analysis of formic acid disposition in acute methanol intoxication. Forensic Sci Int, 2003; 133(1-2): 152-158.
40. Fu TF, Rife JP, Schirch V. The role of serine hydroxymethyltransferase isozymes in one-carbon metabolism in MCF-7 cells as determined by (13)C NMR. Arch Biochem Biophys, 2001; 393(1): 42-50.
41. Garellick, Göran; Malchau, et al. (1998-07-01). "Specific or general health outcome measures in the evaluation of total hip replacement". The Bone & Joint Journal. 80-B (4): 600–6.
42. Gaul HP, Wallace CJ, Auer RN, et al. (1995). MR findings in methanol intoxication. AJNR Am J Neuroradiol. 16: 1783–1786.
43. Gerin, P., Dazord, A., Boissel, J. et al. (1992). Quality of Life assessment in therapeutic trials: Rationale for and presentation of a more appropriate instrument. Fundamental Clinical Pharmacology, 6, 263-276.
44. Glaser DS. Utility of the serum osmol gap in the diagnosis of methanol or ethylene glycol ingestion. Ann Emerg Med, 1996; 27(3): 343-346.
45. Glazer M, Dross P (1993). Necrosis of the putamen caused by methanol intoxication: MR findings. AJR Am J Roentgenol. 160: 1105–1106.

46. Guillerman RP (2000). The eye-of-the-tiger sign. *Radiology*. 217: 895–896.
47. Hageman G, Van der Hoek J, Van Hout M, et al. Parkinsonism, pyramidal signs, polyneuropathy, and cognitive decline after long-term occupational solvent exposure. *J Neurol* 1999;246(3):198–206.
48. Halavaara J, Valanne L, Setälä K (2002). Neuroimaging supports the clinical diagnosis of methanol poisoning. *Neuroradiology*. 44: 924–928.
49. Hantson P, Haufroid V, Mahieu P. Determination of formic acid tissue and fluid concentrations in three fatalities due to methanol poisoning. *Am J Forensic Med Pathol*, 2000; 21(4): 335-338.
50. Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, et al. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2007 Jul;26(7):583-6.
51. Haviv YS, Rubinger D, Zamir E, et al. Pseudo-normal osmolal and anion gaps following simultaneous ethanol and methanol ingestion. *Am J Nephrol*, 1998; 18(5): 436-438.
52. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ*. 1993 Oct;2(3):217-27.
53. Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al. (2016) Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Medicine*; 42:725-38.
54. Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Role of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*. 2018;56(10):893-903.
55. Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Markers of nucleic acids and proteins oxidative damage in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem*. 2019;150(3):477-487.
56. Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Reactive carbonyl compounds, carbonyl stress and neuroinflammation in methyl alcohol intoxication. *Monatsh für Chem* 2019: in press.
57. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Howland MA, et al. Osmol gaps revisited: normal values and limitations. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993; 31(1): 81-

58. Horák P.; Farmakoeconomika diabetes mellitus. Současné trendy v České republice, Vnitr Lek. 2009 Apr;55(4):331-40
59. Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, et al. Anion and osmolar gaps in the diagnosis of methanol poisoning: Clinical study in 28 patients. Intensive Care Med, 2004; 30(9): 1842-1846.
60. Hovda KE, Hunderi OH, Tafford AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. J Intern Med. 2005 Aug;258(2):181-90.
61. Hovda KE, Urdal P, Jacobsen D. Increased serum formate in the diagnosis of methanol poisoning. J Anal Toxicol 2005;29:586–8.
62. Huang JS, Hong ZN, Sun KP, et al. Effect of the Different Mechanical Mitral Valve Sounds on the Patients' Quality of Life. Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Sep 6
63. Hunt, S.M., McKenna, S.P. and McEwan, J. (1989). The Nottingham Health Profile. Users Manual. Revised edition.
64. Chang MH, Hung WL, Liao YC, et al. Eye of the tiger-like MRI in parkinsonian variant of multiple system atrophy. J Neural Transm (Vienna). 116: 861–866. 2009
65. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. Crit Care Med, 1990; 18(3): 275-277.
66. Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in epidermal necrolysis survivors: an observational study of 57 patients. Br J Dermatol. 2019 Aug 5.
67. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. Journal of the American Medical Association; 304(16):1787-1794. 2009
68. Jacobsen D, Bredesen JE, Eide I, et al. Anion and osmolal gaps in the diagnosis of methanol and ethylene glycol poisoning. Acta Med Scand, 1982a; 212(1-2): 17-20.
69. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment Med Toxicol 1986, 1:309,

70. Jacobsen D, Ovrebo S, Sejersted OM. Toxicokinetics of formate during hemodialysis. *Acta Med Scand* 1983; 214: 409–412.
71. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schievelde SJ, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care*, 2008; 12(6)
72. Johlin FC, Fortman CS, Nghiem DD, et al. Studies on the role of folic acid and folate-dependent enzymes in human methanol poisoning. *Mol Pharmacol*. 1987 May;31(5):557-61.
73. Jones GR, Singer PP, Rittenbach K, et al. The relationship of methanol and formate concentrations in fatalities where methanol is detected. *J Forensic Sci*, 2007; 52(6): 1376-1382.
74. Kerns W, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002; 40(2): 137-143.
75. Kolníková I, Kunstýř J, Lindner J, Rulíšek J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation used in a massive lung bleeding following pulmonary endarterectomy. *Prague Med Rep*. 2012;113(4):299-302.
76. Krasowski MD, Wilcoxon RM, Miron J., et al. A retrospective analysis of glycol and toxic alcohol ingestion: utility of anion and osmolal gaps. *BMC Clin Pathol*, 2012; 12: 1.
77. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013; 8(11): 2018-2024.
78. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis*, 2011; 58(3): 480-484.
79. Kraut JA. Diagnosis of toxic alcohols: limitations of present methods. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(7):589-95.
80. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption; and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Association Journal* 1992; 146: 473–481.

81. Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: Observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation*. 2014;130(5):390–398.
82. Leung PP, Tannock IF, Oza AM, et al. Cost-utility analysis of chemotherapy using paclitaxel, docetaxel, or vinorelbine for patients with anthracycline-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3082–3090.
83. LeWitt PA, Martin SD. Dystonia and hypokinesia with putaminal necrosis after methanol intoxication. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(2):161–7.
84. Ley CO, Gali FG. Parkinsonian syndrome after methanol intoxication. *Eur Neurol* 1983;22(6):405–9.
85. Liesivuori J, Savolainen H, et al. *Pharmacol Toxicol* 69:157 4.. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA (2002), Methanol and formic acid toxicity: biochemical mechanisms. *J Toxicol Clin Toxicol* 2009, 40:415
86. Lins-Kusterer L, Valdelamar J, Aguiar CVN, et al. Validity and reliability of the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire version 2 among people living with HIV in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2019 Sep 3. S1413-8670(19)30419-2.
87. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998, 36:175-181.
88. Lone, NI. Gillies, MA. Haddow, C. et al. Five-Year mortality and hospital costs associated with surviving intensive care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016; 194(2):198-208.
89. Makar AB, McMartin KE, Palese M, et al. Formate assay in body fluids: application in methanol poisoning. *Biochem Med*. 1975 Jun;13(2):117-26.
90. Mana J, Vaneckova M, Klempíř J, et al. Methanol Poisoning as an Acute Toxicological Basal Ganglia Lesion Model: Evidence from Brain Volumetry and Cognition. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jul;43(7):1486-1497.

91. Mangione J, Carol M.; Lee, et al. Gutierrez, Peter R.; Spritzer, Karen; Berry, Sandra; Hays, Ron D. (2001). "Development of the 25-list-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire". *Archives of Ophthalmology*. 119 (7): 1050–1058.
92. Martinasevic MK, Green MD, Baron J, et al. Folate and 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase in human and rat retina: relation to methanol toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996; 141(2): 373-381.
93. McLean DR, Jacobs H, Mielke BW, et al. Methanol poisoning: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1980; 8(2):161–7.
94. McMartin KE, Ambre JJ, Tephly TR, et al. Methanol poisoning in human subjects. Role for formic acid accumulation in the metabolic acidosis. *Am J Med*, 1980; 68(3): 414-418.
95. McMartin KE, Hedström KG, Tolf BR, et al. Studies on the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model. *Arch Biochem Biophys*. 1980 Feb;199(2):606-14.
96. McMartin, K.E., Martinamat, G., Makar, A.B., et al. Methanol poisoning. Role of formate metabolism in monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1977; 201, 564–572.
97. McPeake J, Mikkelsen ME, Quasim T, et al. Return to Employment Following Critical Illness and Its Association with psychosocial Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Jun 11.
98. Megarbane B., et al. Treatment of patients with ethylene glycol or methanol poisoning: focus on fomepizole. *Open Access Emerg Med*. 2010;2:67-75.
99. Mlejnský F, Klein AA., Lindner J., Rulíšek J. et al. A randomised controlled trial of roller versus centrifugal cardiopulmonary bypass pumps in patients undergoing pulmonary endarterectomy. *Perfusion*. 2015 Oct;30(7):520-8.
100. Mozaz M, Wyke M, Indakoetxea B, et al. Parkinsonism and defects of praxis following methanol poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(9):843–4.
101. Naraqi S, Dethlefs RF, Slobodniuk RA, et al.. An outbreak of acute methyl alcohol intoxication. *Aust N Z J Med*. 1979 Feb;9(1):65-8.

102. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders conference. *Critical Care Medicine* 2012; 40(2):502-509.
103. Nurieva O, Kotikova K, Urban P, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatshefte fur Chemie-Chem Month* 2016;147(1):239–49.
104. Osterloh JD, Pond SM, Grady S, et al. Serum formate concentrations in methanol intoxication as a criterion for hemodialysis. *Ann Intern Med*, 1986; 104(2): 200-203.
105. Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(2):152-7.
106. Paasma R<sup>1</sup>, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes--a multicenter study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Nov;50(9):823-31
107. Paasma R<sup>1</sup>, Hovda KE, Jacobsen D, et al. Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol*. 2009 Mar 27;9:5.
108. Pelletier J, Habib MH, Khalil R, et al. Salamon G, Bartoli D, Jean P. Putaminal necrosis after methanol intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):234–5.
109. Phillips C, Thompson G. What is a QALY? London: Hayward Medical Communications, 1998.
110. Pohanka M. Toxicology and the biological role of methanol and ethanol: Current view. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Mar;160(1):54-63. doi: 10.5507/bp.2015.023.
111. Psychogios N, Hau DD, et al., The human serum metabolome. *PLoS One*, 2011; 6(2): e16957.
112. Quartarone A, Girlanda P, Vita G, et al. Oromandibular dystonia in a patient with bilateral putaminal necrosis after methanol poisoning: an electrophysiological study. *Eur Neurol* 2000;44(2):127–8.



113. Riegel H, Wolf G. Schwere neurologische Ausfälle als Folge einer Methylalkoholvergiftung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie und Ihrer Grenzgebiete* 1966;34(6):346–000.
114. Rietjens S, de Lange D, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol. *Neth J Med* 2014;72(2):73–9.
115. Robert Boyle, *The Sceptical Chymist* (London, England: J. Cadwell, 1661), pp. 192–195
116. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. EXTRIP Work Group Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015 Feb;43(2):461-72.
117. Roe O. Methanol poisoning: its clinical course, pathogenesis and treatment. *Acta Med Scandinav Supp*, 1946; 126:Supp 182. 3.
118. Rubes D, Klein AA, Lips M, Rulisek J, et al. The effect of adjusting tracheal tube cuff pressure during deep hypothermic circulatory arrest: a randomised trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 ep;31(9):452-6.
119. Rulišek J, Waldauf P, Zakharov S., et al. Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020 Sep;58(9):870-880.
120. Rulišek J, Balík M, Zakharov S, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care*. 2017 Jun;39:190-198
121. Sefidbakht S, Rasekhi AR, Kamali K, et al. Methanol poisoning: acute MR and CT findings in nine patients. *Neuroradiology* 2007;49(5):427–35.
122. Sejersted OM, Jacobsen D, Ovrebo S, et al. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand*, 1983; 213(2): 105-110.
123. Seme MT, Summerfelt P, Neitz J, et al. Differential recovery of retinal function after mitochondrial inhibition by methanol intoxication. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Mar;42(3):834-41.

124. Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients, *Monatshefte fuer Chemie/Chemical Monthly*, November 2015; 147(1)
125. Shadnia S, Rahimi M, Soltaninejad K, et al. Role of clinical and paraclinical manifestations of methanol poisoning in outcome prediction. *J Res Med Sci*. 2013 oct;18(10):865-9.
126. Shahangian S, Robinson VL, Jennison TA, et al. Formate concentrations in a case of methanol ingestion. *Clin Chem*. 1984 Aug;30(8):1413-4.
127. Sharpe JA, Hostovsky M, Bilbao JM, et al. Methanol optic neuropathy: a histopathological study. *Neurology*. 1982 Oct;32(10):1093-100.
128. Schaller KH, Triebig GT, et al. Formate determination with formate dehydrogenase. In: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer HU, Ed., Weinheim, Germany: Verlag Chemie, 1984: 668-672.
129. Schuster HP. Prognostic value of blood lactate in critically ill patients. *Resuscitation*, 1984; 11(3-4): 141-146.
130. Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, et al. Reversal of severe methanol-induced visual impairment: no evidence of retinal toxicity due to fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001; 39(6): 627-631.
131. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*, 2001; 27(1): 74-83.
132. Smithline N, Gardner KD Jr, et al. Gaps – anionic and osmolal. *JAMA*, 1976; 236(14): 1594-1597.
133. Srivali N, Laohaphan V, Thongprayoon C, et al. Osmolal gap, the clue of diagnosis and role of sodium bicarbonate and hemodialysis in methanol intoxication. *Am J Emerg Med*, 2014; 32(12): 1549-1550.
134. Stevens A, Colin-Jones D, Gabbay J. Ô, et al. Quick and clean: authoritative health technology assessment for local health care contracting. *Health Trends* 1995; 27: 37Ð42.
135. Sweeney TE, Beuchat CA, et al. Limitations of methods of osmometry: measuring the osmolality of biological fluids. *Am J Physiol*, 1993; 264(3 Pt 2): R469-480.

136. Szabo, S. (on behalf of the WHOQOL Group) (1996). The World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL) Assessment Instrument. In Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials (2nd edition, Edited by Spilker B.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York.
137. Šíma M, Hartinger J, Rulišek J, et al. Meropenem – induced Valproic acid elimination. A case report of relevant drug interaction. Prague Med Rep. 2017;118(2-3):105-109.
138. Tanaka E, Honda K, Horiguchi H, et al. Postmortem determination of the biological distribution of formic acid in methanol intoxication. J Forensic Sci, 1991; 36(3): 936-938.
139. Tephly TR. The toxicity of methanol. Life Sci. 1991;48(11):1031-41.
140. Timbrell John; Principles of biochemical toxicology; DOI: 10.3109/9781420007084
141. Urban P, Zakharov S, Diblík P, et al. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. Int J Occup Med Environ Health. 2016;29(3):471-8.
142. Urdal P. Enzymatic assay for oxalate in unprocessed urine, as adapted for a centrifugal analyzer. Clin Chem, 1984; 30(6): 911-913.
143. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). Neuroendocrinol Lett 2015;36(8):737–44.
144. Wade, DM. Howell, DC. Weinman, JA, et al. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective study. Critical Care; 2012; 16:R192.
145. Wallage HR, Watterson JH, et al. Formic acid and methanol concentrations in death investigations. J Anal Toxicol, 2008; 32(3): 241-247.
146. Ware, J. E., Snow, K., Kosinski, M. et al. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. New England Medical Center; 1993; MA, USA.
147. Weldam, Saskia WM, Schuurmans, Marieke J, et al. "Evaluation of Quality of Life instruments for use in COPD care and research: A

- systematic review". *International Journal of Nursing Studies*, 2013; 50 (5): 688–707
148. Whittington JE, La'ulu SL, Hunsaker JJ, et al. The osmolal gap: what has changed? *Clin Chem*, 2010; 56(8): 1353-1355.
  149. Zacharov S, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features, *Clinical Toxicology*, 2014; 52, 1013–1024
  150. Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 May;116(5):445-51.
  151. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D, et al. Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: clinical study in 86 patients *Monatsh Chem*, 2015; 146:787
  152. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D, et al. Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: clinical study in 86 patients. *Monatshefte fur Chemie* 2015; 146:787–94.
  153. Zakharov S, Navratil T, Salek T, et al. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc*, 2015; Czech Repub.
  154. Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem*. 2017;148(3):409-419.
  155. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis /hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int*. 2014 Jul;86(1):199-207
  156. Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology, challenges and clinical features (2014) *Clin Toxicol* 52:1013

157. Zakharov S, Pelclova D, Diblik P, et al. Long term visual damage after acute methanol poisonings: Longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Nov;53(9):884-92.
158. Zhang G, Grews K, Wiseman H, et al. Application to Include Fomepizole on the WHO Model List of Essential Medicines. Accessed 17 July 2015
159. Ziegler SL. The ocular menace of wood alcohol. *Br J Ophthalmol* 5:1921; 365–373, 411–417

## Seznam zkratek:

AACT/EAPCCT – Americká akademie klinických toxikologů /Evropská asociace toxikologických center a klinických toxikologů  
ACCI – Charlson comorbidity index, Charlsonovo skóre přidružených onemocnění  
ADH – alkoholdehydrogenáza  
ATP – adenosintrifosfát  
BP – termín v dotazníku SF 36, znamená tělesnou bolest  
CEA – cost effectiveness analysis, nákladová analýza  
CI – konfidenční interval  
CNS – centrální nervový systém  
CRRT – kontinuální očišťovací metoda  
CT – počítačová tomografie  
CTD – karbohydrát deficientní transferin  
CVVHDF – kontinuální veno-venózní hemodiafiltrace  
CVVHD – kontinuální veno-venózní hemodialýza  
CVVH – -kontinuální veno-venózní hemofiltrace  
EDD – extendovaná denní dialýza  
EFA – exploratory factor analysis  
EMG – elektromyografie  
ExTRIP- (Extracorporeal treatments in poisoning work group), pracovní skupina pro výzkum mimotělních technik u intoxikací  
GCS – Glasgow coma scale, Glasgowská škála poruchy vědomí  
IHD –intermitentní hemodialýza  
IQR – interquartal range  
LOS – lengh of stay, délka pobytu  
MCS – mental component summary  
MRI – magnetická rezonance  
OCT – optická koherenční tomografie  
OL – oko levé  
OP – oko pravé  
PCS – Physical component summary  
QOL-BREF – zkrácená verze testu kvality života dle Světové zdravotnické organizace  
RNFL – vrstva nervových vláken sítnice  
SF-36 – „Short-Form 36“, dotazník kvality života  
TIS – Toxikologické informační středisko  
VEP – vizuální evokované potenciály  
WHO – Světová zdravotnická organizace  
WHOQoL – test kvality života vydaný Světovou zdravotnickou organizací

## Seznam tabulek:

**Tabulka 1.** Laboratorní data při příjmu 106 pacientů do nemocnice rozdělená dle skupin podle klinického výstupu.

**Tabulka 2.** Lineární regresní analýza primárních klinických parametrů u podskupin pacientů léčených jednotlivými antidoty (fomepizol *versus* etanol *versus* skupina bez aplikace antidota)

**Tabulka 3.** Lineární regresní analýza výsledků léčby u podskupin pacientů léčených jednotlivými antidoty (fomepizol *versus* etanol *versus* skupina bez aplikace antidota)

**Tabulka 4.** Univariantní a multivariantní regresní analýza vlivu jednotlivých parametrů na celkové hospitalizační náklady

**Tabulka 5.** Laboratorní a klinická data při příjmu, před podáním antidota nebo zahájením mimotělní eliminační metody. 18 pacientů bylo léčeno intermitentní hemodialýzou (1-13) nebo extendovanou denní dialýzou (14-18), 13 pacientů kontinuální eliminační metodou (19-31)

**Tabulka 6A** Korekce acidémie a technické parametry hemodialýzy u pacientů léčených pomocí intermitentní hemodialýzy (IHD 1-13) a extendované denní dialýzy (EDD 14-18).

**Tabulka 6B** Korekce acidémie a technické parametry hemodialýzy u pacientů léčených pomocí kontinuální hemodialýzy

**Tabulka 7.** Doba potřebná pro vzestup arteriálního pH o 0.01 v návaznosti na vstupní arteriální pH u pacientů na intermitentní hemodialýze a extendované denní dialýze (IHD/EDD) *versus* kontinuální očišťovací metodě (CRRT).

**Tabulka 8.** Doba potřebná ke zvýšení koncentrace standardního bikarbonátu o 1 mmol/L v závislosti na koncentraci standardního bikarbonátu při příjmu pacienta na intermitentní hemodialýze a extendované denní dialýze (IHD/EDD) *versus* kontinuální očišťovací metodě (CRRT).

**Tabulka 9.** Multivariantní regresní analýza doby potřebné pro zvýšení pH o 0.01 v arteriální krvi ( $R^2=0.781$ ).

**Tabulka 10.** Základní klinické charakteristiky a laboratorní data při příjmu ve skupinách pacientů léčených různými modalitami eliminačních technik, IHD versus CRRT (n=81; průměr s 95% CI)

**Tabulka 11.** Klinické příznaky otravy metanolem při příjmu ve skupinách pacientů léčených různými modalitami eliminačních technik, IHD versus CRRT (n=81; průměr s 95% CI)

**Tabulka 12.** Poskytovaná terapie a výsledek léčby ve skupinách pacientů léčených různými modalitami sekundární eliminace, IHD versus CRRT (n=81)

**Tabulka 13.** Univariantní logistická regresní analýza vlivu jednotlivých parametrů včetně modality eliminační metody (IHD versus CRRT) na mortalitu a přežití s trvalými zdravotními následky u pacientů s akutní otravou metanolem (n=81)

**Tabulka 14.** Multivariantní logistická regresní analýza vlivu volby druhu eliminační metody na výsledek léčby adjustovaný na pH arteriální krve (A) a na GCS (B) u pacientů s akutní otravou metanolem (n=81)

**Tabulka 15.** Základní demografická, klinická a laboratorní data sledovaného souboru pacientů (n=54) a kontrolní skupiny (n=23), střední hodnoty s SD a absolutní čísla (%)

**Tabulka 16.** Komponenty fyzického a duševního zdraví u pacientů přeživších akutní otravu metanolem (neadjustované a adjustované na věk a pohlaví)

**Tabulka 17.** Dynamika změn oddělených komponent PCS a MCS u pacientů přeživších akutní otravu metanolem v průběhu šestiletého sledování

**Tabulka 18.** Vztah mezi latencí P1, amplitudou N1P1 evokovaných zrakových potenciálů a jednotlivých komponent kvality života (lineární regresní model)



**Tabulka 19.** Vliv dlouhodobých zrakových následků otravy metanolem (normální versus abnormální nález RNFL) na jednotlivé komponenty SF-36

**Tabulka 20.** Účinek toxické mozkové léze na kvalitu života pacientů přeživších akutní otravu metanolem.

**Tabulka 21.** Účinek toxické mozkové léze a mozkové hemoragie na kvalitu života přeživších akutní otravu metanolem.

**Tabulka 22.** Základní demografická, klinická a laboratorní data 108 pacientů a akutní otravou metanolem (n, %, průměr a SD)

**Tabulka 23.** Prevalence přidružených onemocnění a hospitalizační komplikace u 108 pacientů s akutní otravou metanolem

**Tabulka 24.** Výsledky Coxovy regresní analýzy výpočtu poměru rizika (HR) celkové mortality (n = 39), nemocniční mortality (n = 24) a separátního rizika pro jednotlivé komorbidity a komplikace u 108 pacientů s akutní otravou metanolem (neadjustované a adjustované hodnoty pro věk, pohlaví, vstupní pH arteriální krve; jsou uváděna HR s 95% CI)

**Tabulka 25.** Výsledky Coxovy regresní analýzy pro výpočet poměru rizika v období následného šestiletého sledování mortality a jednotlivých hospitalizačních komplikací a přidružených onemocnění u 84 pacientů přeživších akutní otravu metanolem (neadjustované a adjustované hodnoty na věk, pohlaví a vstupní pH arteriální krve; jsou zobrazeny HR s 95% CI)

## Seznam obrázků:

**Obrázek 1.** Počty případů otravy metanolem v jednotlivých týdnech v roce 2012, vliv prohibičních opatření.

**Obrázek 2.** „Box-and-whisker“ diagram znázorňující vliv použitého antidota (fomepizol versus etanol) na výslednou cenu léčby u hospitalizovaných pacientů s akutní otravou metanolem (n=106), celkové hospitalizační náklady jsou prezentovány v tisících euro.

**Obrázek 3.** „Box-and-whisker“ diagram znázorňující vliv použité metody sekundární eliminace (IHD versus CRRT versus skupina pacientů bez dialýzy) na výslednou cenu léčby u hospitalizovaných pacientů s akutní otravou metanolem (n=106), celkové hospitalizační náklady jsou prezentovány v tisících euro.

**Obrázek 4.** Vztah mezi pH arteriální krve při příjmu (A) a sérovou koncentrací metanolu při příjmu (B) a celkovými hospitalizačními náklady u pacientů s akutní otravou metanolem, v tisících euro (n=106).

**Obrázek 5.** „Box-and whisker“ diagram znázorňující celkové hospitalizační náklady u přeživších otavu pacientů, zahrnutých do longitudinální studie (n=54), s dlouhodobými zrakovými následky ve srovnání se skupinou bez zrakových následků. Celkové hospitalizační náklady jsou zobrazeny v tisících euro.

**Obrázek 6.** Doba potřebná ke zvýšení arteriálního pH o 0.01 v závislosti na arteriálním pH před zahájením mimotělní eliminace. IHD – intermitentní hemodialýza, EDD – extendovaná denní dialýza, CVVHD – kontinuální hemodialýza.

**Obrázek 7.** Doba potřebná ke zvýšení koncentrace standardního bikarbonátu o 1.0 mmol/L v závislosti na hladině standardního bikarbonátu před zahájením mimotělní eliminace. IHD – intermitentní hemodialýza, EDD – extendovaná denní dialýza, CVVHD – kontinuální hemodialýza.

**Obrázek 8.** Průměrný čas pro korekci standardního bikarbonátu o 1 mmol/L *versus* průtok dialyzátu ( $r=0.677$ ;  $p<0.001$ ,  $n=31$ ). Plné kroužky představují pacienty, kterým bylo podáno více než 500 mmol  $\text{NaHCO}_3$ . Průtok dialyzátu znamená v případě hemofiltrace a hemodiafiltrace průtok efluentu.

**Obrázek 9.** Průměrný čas ke korekci standardního bikarbonátu o 1 mmol/L *versus* průtok krve ( $r=0.485$ ;  $p=0.006$ ,  $n=31$ ). Plné kroužky představují pacienty, kterým bylo podáno více než 500 mmol  $\text{NaHCO}_3$ .

**Obrázek 10.** Vývojový diagram počtu pacientů s akutní otravou metanolem v rámci studie.

**Obrázek 11.** (A) Souhrnná komponenta fyzického zdraví (PCS) pacientů přeživších akutní otravu metanolem ve srovnání s kontrolní skupinou; (B) souhrnná komponenta mentálního zdraví (MCS) pacientů přeživších akutní otravu metanolem ve srovnání s kontrolní skupinou.

**Obrázek 12.** (A) Dynamika změn souhrnné komponenty fyzického zdraví u pacientů přeživších otravu metanolem během šestiletého sledování; (B) Dynamika změn souhrnné komponenty duševního zdraví u pacientů přeživších otravu metanolem během šestiletého sledování.

**Obrázek 13.** (A) pH arteriální krve při příjmu do nemocnice a souhrnná komponenta fyzického zdraví u pacientů přeživších akutní metanolovou otravu; (B) pH arteriální krve při příjmu do nemocnice a souhrnná komponenta duševního zdraví u pacientů přeživších akutní metanolovou otravu.

**Obrázek 14.** Kaplan-Meierova křivka pro odhad celkového přežití v závislosti na ACCI skóre ve studované populaci ( $n=108$ ).

**Obrázek 15.** Kaplan-Meierova křivka pro odhad celkového přežití podle počtu hospitalizačních komplikací ve studované populaci ( $n=108$ ).

**Obrázek 16.** Kaplan-Meierova křivka 30denního nemocničního přežití dle ACCI skóre ve studované populaci ( $n=108$ ).

**Obrázek 17.** Kaplan-Meierova křivka 30denního nemocničního přežití podle počtu hospitalizačních komplikací ve studované populaci ( $n=108$ ).

**Obrázek 18.** Kaplan-Meierova křivka přežití během 6letého období sledování podle ACCI skóre ve skupině pacientů přeživších hospitalizaci (n=84).

**Obrázek 19.** Kaplan-Meierova křivka přežití během 6letého období sledování podle počtu nemocničních komplikací ve skupině pacientů přeživších hospitalizaci (n=84).

### Seznam originálních publikací autora:

1. **Rulisek J**, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelclova D, Belohlavek J, Zakharov S. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. **Journal of Critical Care** 2017; 39: 190-198. **IF (2017): 2.872**
2. Zakharov S, **Rulisek J**, Nurieva O, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Pelclova D, Hovda KE. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. **Annals of Intensive Care** 2017; 7(1): 77. **IF (2017): 3.771**
3. Zakharov S, **Rulisek J**, Pelclova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pizar M, Leps J, Zidek P, Kucera C, Bocek R, Mazur M, Belik Z, Chalupa J, Talafa V, Kodras K, Nalos D, Sedlak C, Senkyrik M, Smid J, Salek T, Roberts DM, Hovda KE. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. **Clinical Toxicology** 2017; 55(2): 123-132. **IF (2017): 4.381**
4. **Jan Rulisek**, Petr Waldauf, Jan Belohlavek, Martin Balik, Katerina Kotikova, Jiri Hlusicka, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, Pavel Urban, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Daniela Pelclova, Sergey Zakharov. Health-related quality of life determinants in survivors of mass methanol poisoning outbreak: Six-year prospective cohort study. **Clinical Toxicology** 2020; 58(9): 870-880. **IF (2019): 3.659**
5. Zakharov S, **Rulisek J**, Hlusicka J, Kotikova K, Navratil T, Komarc M, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Bydzovsky J, Heissigerova J, Zogala D, Hubacek JA, Miovsky M, Sejvl J, Vojtova L, Pelclova D. The impact of co-morbidities on outcomes and six-year survival in a methanol mass poisoning outbreak. **Clinical Toxicology** 2020; 58(4): 241-253. **IF (2019): 3.659**
6. Zakharov, Sergey, Pelclova, Daniela, Urban, Pavel, Navratil, Tomas, Diblik, Pavel, Kuthan, Pavel, Hubacek, Jaroslav, Miovsky, Michal, Klempir, Jiri, Vaneckova, Manuela, Seidl, Zdenek, Pilin, Alexander, Fenclova, Zdenka, Petrik, Vit, Kotikova, Katerina, Nurieva, Olga, Ridzon, Petr, **Rulisek, Jan**, Komarc, Martin, Hovda, Knut Erik. Czech mass methanol outbreak 2012: Epidemiology,

challenges and clinical features. **Clinical Toxicology**, 2014, 52(10), 1013-1024.  
**IF (2014): 3.673**

7. Zakharov S, Hlusicka J, Nurieva O, Kotikova K, Lischkova L, Kacer P, Kacerova T, Urban P, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Kuthan P, Heissigerova J, Lesovsky J, **Rulisek J**, Vojtova L, Hubacek JA, Navratil T. Neuroinflammation markers and methyl alcohol induced toxic brain damage. **Toxicol Lett.** 2018; 298, 60-69. **IF (2018): 3.499**

8. Katerina Kotikova, Petr Klepis, Petr Ridzon, Jiri Hlusicka, Tomas Navratil, **Jan Rulisek**, Ivan Zak, Sergey Zakharov. Peripheral polyneuropathy after acute methanol poisoning: six-year prospective cohort study. **NeuroToxicology** 2020; 79: 67–74. **IF (2019): 3.105**



## Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak☆

Jan Rulisek<sup>a,\*</sup>, Martin Balik<sup>a</sup>, Ferdinand Polak<sup>a</sup>, Petr Waldauf<sup>b</sup>, Daniela Pelclova<sup>d</sup>, Jan Belohlavek<sup>c</sup>, Sergey Zakharov<sup>d,1</sup>

<sup>a</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, U Nemocnice 2, 120 00 Prague 2, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and Royal Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czech Republic

<sup>c</sup> 2nd Department of Cardiology and Angiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, U Nemocnice 2, 120 00 Prague 2, Czech Republic

<sup>d</sup> Department of Occupational Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Toxicological Information Centre, Na Bojišti 1, 120 00 Prague 2, Czech Republic

### ARTICLE INFO

Available online xxx

Keywords:

Acute methanol poisoning

Fomepizole

Ethanol

Hemodialysis

Cost-effectiveness

### ABSTRACT

**Purpose:** During an outbreak of mass methanol poisoning in the Czech Republic in 2012–2014, we compared the total hospital costs and one-year medical costs in the patients treated with different antidotes (fomepizole versus ethanol) and modalities of hemodialysis (intermittent hemodialysis, IHD, versus continuous renal replacement therapy, CRRT).

**Methods:** Cross-sectional study in 106 patients with confirmed diagnosis treated in 30 ICU settings. For each patient, the following data were analyzed: admission laboratory data, GCS, PSS, ICU length of stay, organ failures, treatment, outcome, and total hospital costs. Of 83 survivors, in 54 (65%) patients the follow-up examination, quality of life measurement with SF36 questionnaire two years after discharge, and one-year medical costs analysis were performed.

**Results:** The median total hospital costs were 7200 (IQR 1500–10,900) euros and the median one-year medical costs were 1447 (IQR 133–1163) euros in the study population. The total hospital costs were higher in the patients treated with fomepizole comparing to ethanol: 12,890 (IQR 6910–16,210) versus 5590 (IQR 1430–6940) euros ( $p < 0.001$ ). The hospital costs in the patients treated with IHD were 5400 (IQR 1520–6910) versus 12,410 (IQR 5380–16,960) euros in the patients with CRRT ( $p = 0.317$ ).

The geometric mean ratio for increased hospital costs in the patients treated with fomepizole versus ethanol adjusted for the severity of poisoning was 3.30 (1.70–3.80 CI 95%),  $p < 0.001$ , and in the patients treated with IHD versus CRRT - 0.70 (0.60–0.99 CI 95%),  $p = 0.047$ .

The patients with visual sequelae had higher total hospital costs than those without sequelae: 10,419 (IQR 2984–14,355) versus 4605 (IQR 1303–4505) euros ( $p = 0.009$ ). The patients with GCS  $\leq 13$  on admission had higher one-year medical costs as well ( $p < 0.001$ ). No difference was found in physical and mental condition scores in the patients treated with different antidotes and modalities of hemodialysis two years after discharge (both  $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** The total hospital costs in the patients with acute methanol poisoning were more than three times higher in the patients treated with fomepizole than in the patients treated with ethanol after adjustment for the severity of poisoning. The dialysis modality did not affect the total hospital costs, but the trend to lower costs was present in IHD-group.

© 2017 Published by Elsevier Inc.

## 1. Introduction

### 1.1. Background

The outbreaks of mass or cluster methanol poisoning as a result of its use as a cheap substitute for ethanol present a number of challenges the health systems face worldwide. Delayed presentation and diagnosis, non-specific clinical signs and features at admission, limited availability of diagnostics and treatment resources in the hospitals, insufficient

☆ The authors of the manuscript have no conflicts of interests.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [Jan.Rulisek@vfn.cz](mailto:Jan.Rulisek@vfn.cz) (J. Rulisek), [Martin.Balik@vfn.cz](mailto:Martin.Balik@vfn.cz) (M. Balik), [Ferdinand.Polak@vfn.cz](mailto:Ferdinand.Polak@vfn.cz) (F. Polak), [petrwaldauf@gmail.com](mailto:petrwaldauf@gmail.com) (P. Waldauf), [Daniela.pelclova@lf1.cuni.cz](mailto:Daniela.pelclova@lf1.cuni.cz) (D. Pelclova), [jan.belohlavek@vfn.cz](mailto:jan.belohlavek@vfn.cz) (J. Belohlavek), [Sergey.Zakharov@vfn.cz](mailto:Sergey.Zakharov@vfn.cz) (S. Zakharov).

<sup>1</sup> Toxicological Information Centre, Na Bojišti 1, 120 00 Prague 2.

evidence of comparative clinical effectiveness and safety of therapeutic measures, complications during the treatment, high mortality rate and prevalence of long-term health damage in the survivors are the main ones [1–3].

During 2000–2012, >50 methanol mass poisoning outbreaks with about 5000 poisoned subjects and >2000 fatalities had occurred worldwide [4]. Most of the events occurred in the developing countries, where the resources were limited and the epidemiological, laboratory and clinical data were insufficient for an adequate analysis. Nevertheless, recent mass methanol poisoning outbreaks in Estonia with >150 cases of poisoning [5], in Norway with >50 cases [6], and in the Czech Republic [7] provide clear evidence of this public health emergency for the health systems of developed European countries as well.

The treatment of acute methanol poisoning is highly specific and resource-consuming, requiring hospitalization on ICU unit, administration of antidote to block alcohol dehydrogenase (ADH), correction of acidemia with bicarbonate, folate substitution, and enhanced elimination methods [8–10]. If specific interventions are inadequate or delayed, mortality exceeding 40% as well as serious health sequelae in survivors may occur [11–16].

### 1.2. Importance

The role of ethanol in the treatment of acute methanol poisoning has been well established since the 1940s [17–19]. Ethanol has approximately ten times higher affinity for ADH than methanol, and a serum concentration of 100–150 mg/dL (22–33 mmol/L) is sufficient to block the metabolism of methanol to formate [20–22]. Fomepizole (4-methylpyrazole) is another effective antidote with affinity to ADH several thousand times higher than methanol [23,24]. It was first approved for use in the US for the treatment of ethylene glycol toxicity in 1997, and for the treatment of methanol toxicity in 2000 [25,26]. In Europe, it has been approved as an antidote for poisoning with ethylene glycol since 2002 [27]. The antidote fomepizole was recently (2014) added to the WHO Essential Medicines List, but its availability is still limited. As a rule, higher cost and limited availability of fomepizole in Central and Eastern European regions, as well as in the underdeveloped countries, render the issue of ethanol administration as a cheaper and more widely available antidote, especially during the outbreaks of mass methanol poisonings.

Evidence exists regarding the superiority of fomepizole over ethanol antidote due to more predictable pharmacokinetics, safer side-effect profile, and decreased need for hemodialysis [28–31]. We found no difference in clinical effectiveness of two antidotes in our previously published study [32]. Based on the most comprehensive modern systematic assessment of the literature on the problem, Beatty et al. (2013) called for further research into the relative benefits of fomepizole in the management of toxic alcohol ingestions [25].

Intermittent and continuous modalities of hemodialysis are used in the treatment of methanol poisoning. Despite an established consensus regarding the role of hemodialysis in the treatment of methanol poisoning, specific indications and the modalities of choice for its use, no data on comparative cost-effectiveness of different modalities have been published [8]. Given the fact that approximately 80% of all dialysis sessions in 2006 were performed in the developed world [33], whereas the majority of methanol poisoning outbreaks occur in underdeveloped countries where resources are scarce, and even in developed countries the extracorporeal treatments may be a limited resource during mass methanol poisoning outbreak [8,34], a thorough evaluation of the efficacy and limitations of the various modalities of extracorporeal treatment is needed.

### 1.3. Goals of this investigation

Close collaboration between the Ministry of Health, Toxicological Information Center (TIC), medical insurance companies, and national

hospitals allowed us to address the question of the cost-effectiveness of hospital treatment of acute methanol poisoning during a recent methanol mass poisoning in the Czech Republic [7]. The primary outcome of this study was the cost of hospital treatment in the patients treated with two different antidotes (fomepizole versus ethanol) and two modalities of extracorporeal treatment (intermittent hemodialysis, IHD versus continuous renal replacement therapy, CRRT). The secondary outcomes were one-year medical costs following discharge from hospital and the quality of life of the survivors measured by SF36 questionnaire two years after discharge from hospital.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and setting

This was a prospective, observational cross-sectional study of patients with acute methanol poisoning treated in hospital during the Czech Republic mass methanol poisoning outbreak from the 3rd of September 2012 until the 31st of August 2014 [7]. To identify the cases, mandatory reporting to the Ministry of Health and the Czech Toxicological Information Center (TIC) on all cases of hospital admission with laboratory-confirmed methanol poisoning and nationwide daily monitoring of the situation in all hospitals started on September 6, 2012, 3 days after admission of the first 3 patients with acute methanol poisoning. The admission data were collected prospectively by the treating providers using a standardized data collection form and sent to the TIC on the day following each admission to a hospital. A protocol for collection of data based on experience from a methanol outbreak in Norway in 2002–2004 was used [6]. The data on hospital treatment and outcome were collected and reviewed retrospectively from the hospital discharge reports.

The study was performed in 30 hospitals in 11 regions of the Czech Republic, where the poisoned patients were treated. These hospitals were located in the regional city-centers, had intensive care units and toxicological laboratories, and were equipped with hemodialysis and gas chromatography facilities.

The study was approved by the General University Hospital Ethics Committee in Prague, Czech Republic.

### 2.2. Patient population

During the Czech mass methanol outbreak, 137 patients were poisoned and 106 of them were treated in hospitals; 83 patients survived. A detailed history of the poisoning, and of the onset and dynamics of ocular and systemic toxicity, was obtained in a prospective manner. The data on the patients admitted before distribution of the protocol were collected retrospectively. On admission, the laboratory investigations included serum concentrations of methanol, ethanol, formate, lactate, electrolytes, and bicarbonate, arterial blood gases, anion and osmolal gaps, glucose, renal- and hepatic analysis, complete blood count, hematocrit, coagulation profile, and serum proteins. Diagnosis was established when (i) a history of recent ingestion of illicit spirits was available and serum methanol was higher than 6.2 mmol/L (20 mg/dL), or (ii) there was a history/clinical suspicion of methanol poisoning, and serum methanol was above the limit of detection with at least two of the following: pH < 7.3, serum bicarbonate < 20 mmol/L (20 mEq/L), and anion gap (AG) ≥ 20 mmol/L [24,28].

Hemodialysis was performed if the patients met any of the following criteria: serum methanol higher than 15.6 mmol/L (50 mg/dL), metabolic acidosis with a pH < 7.30, or visual disturbances [1,24,28]. The mode of dialysis, IHD, extended daily dialysis (EDD), or continuous veno-venous hemofiltration/hemodialysis/hemodiafiltration (CVVH/HD/HDF), was based on several factors, such as the hemodynamic stability of a patient on admission, or the severity of poisoning, and availability of dialysis equipment [35]. The patients with low mean arterial blood pressure and coma on admission were treated prevalently on

Please cite this article as: Rulisek J, et al, Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak, Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2017.03.001>



anesthesiology departments equipped for CRRT, while hemodynamically stable conscious patients were treated on ICU or nephrology units with intermittent hemodialysis facilities.

Patients who survived acute methanol poisoning were invited to participate in a one-day outpatient clinical examination two times during the study period: three to eight months and 24–28 months after discharge from hospital.

### 2.3. Investigation protocol for confirmation of long-term health sequelae

The clinical examination protocol three to eight months and two years after discharge from hospitals included complete ocular examination and standard ophthalmic tests, optical coherence tomography with retinal nerve fibers layer thickness evaluation, visual evoked potentials, magnetic resonance imaging of the head, neurological and neuropsychological examinations, biochemical tests (electrolytes, glucose, glycohemoglobin, albumin, pre-albumin, renal and hepatic tests, cholesterol, lipids, thyroid-stimulating hormone (TSH), vitamin B<sub>12</sub>, carbohydrate deficient transferrin (CDT), complete blood count, hematocrit, ethyl glucuronide in urine, and standardized Short Form (36) Health Survey questionnaire forms (SF-36). The examiners were masked to the serum methanol and formic acid concentrations on admission, severity of poisoning, clinical course, treatment measures, and outcomes (results of ocular examination, neurological examination, CT of brain) in methanol-poisoned patients on discharge from hospitals, as well as to each other's results.

The patients were considered having long-term visual sequelae of acute methanol poisonings if:

1. abnormal RNFL with abnormal VEP were present in at least one eye, or
2. abnormal RNFL with borderline VEP or abnormal VEP with borderline RNFL were present in at least one eye with concurrent pathologic findings on fundus, perimeter, color vision, visual acuity, and contrast sensitivity, and
3. possible comorbidities, like diabetes mellitus, arterial hypertension, sarcoidosis, cataract, amblyopia, and glaucoma were considered and excluded as a cause of abnormal RNFL and VEP findings, and there was a causal relationship of abnormal findings with confirmed acute methanol poisoning and toxic optic neuropathy diagnosed in hospital [16].

The patients were considered as having CNS sequelae of poisoning if symmetrical necrosis, with or without hemorrhages, of the basal ganglia (putamen, globus pallidus) and other brain lesions (brainstem, caudate nucleus, cerebellum, deposits in subcortical white matter, and optic nerve atrophy) compatible with the diagnosis of acute methanol poisoning were present on MR scan of the brain.

The SF-36 represents an established self-assessment method for evaluating quality of life (QoL), which is widely used in clinical studies [36]. It consists of 36 individual items covering eight subscales of both physical health and mental health. The results are scaled between 0 and 100, with higher values representing a higher subjective QoL.

### 2.4. Data and assumptions on costs and effectiveness of treatment

#### 2.4.1. Costs

The direct costs linked to the treatment options were measured as the total costs of drug (antidote) treatment and hospitalization. The data on the total costs of hospital treatment of each hospitalized patient were obtained from the health insurance companies and included the cost of drug treatment, cost of extracorporeal treatment, cost of hospital stay, and cost of person-hours (workload). The cost of fomepizole treatment was calculated based on the data of the dosage of fomepizole administered in the patients and the price of one pack of fomepizole available during the outbreak in the Czech Republic.

The data on one-year medical costs following discharge from hospital were obtained from the health insurance companies. The costs in Czech crowns (CZK) were transferred to the costs in euros with the exchange rate of 26.091 CZK/1 Euro, which was an average exchange rate published by Czech National Bank for the period of September 2012 to August 2014.

#### 2.4.2. Effectiveness data

Cost-effectiveness analysis (CEA) was applied for comparing the expected benefits of an intervention with its net cost. This relationship was expressed in terms of an incremental cost-effectiveness ratio, which was calculated by dividing the incremental cost of the treatment being evaluated (relative to standard care) by its incremental benefit (also compared with standard care). In general, costs are measured in monetary terms, and any valued clinical outcome measure can be used to present treatment benefits.

In our study, we present the subjective evaluation of wellbeing measured by SF 36 questionnaire and the cost per life year saved. Further, we used our data on the prevalence and character of long-term visual sequelae in the survivors of acute methanol poisoning published earlier [16].

### 2.5. Statistical analyses

The data were expressed as medians with interquartile ranges (IQR). Logistic regression was used to examine the differences between the groups. Linear regression analysis was used to examine the relationships between the total hospital costs and various parameters (laboratory parameters on admission, demographic parameters, GCS, LOS, treatment modalities, outcome). Due to log-linear distribution of the total hospital and one-year costs, both parameters were logarithmically transformed. The dependent parameters were transformed in the same manner. The linear regression output was presented as the relationship of geometric mean. For each dependent parameter the univariate and consequent multivariate regression (stepwise-backward) analysis was performed. All statistical calculations were carried out on the level of significance 0.05. Statistical analysis was performed using Stata 14.1 (StataCorp LP, Texas USA).

## 3. Results

### 3.1. Demographic characteristics of the patients

Of 137 patients, 31 died before contact with paramedic or medical staff and presentation to hospital. Further 23 patients died in hospital. Therefore, total and hospital mortality was 39.4 and 21.7%, correspondingly. One hundred and six patients with a median age of 54 (range 16–79) years, 85 males with a median age of 53 (range 23–79) years and 21 females, with a median age of 57 (range 16–69) years, were treated in hospital. Only 11% of the patients were admitted within 12 h after the methanol ingestion, 35% within 48 h, and 37% later than 48 h. In 18% of the cases, it was impossible to identify the time between the consumption of toxic spirits and admission to hospital. All of the patients who died were admitted >24 h after ingestion. According to the history from the discharge reports, 56% of the hospitalized patients were daily alcohol abusers. The type of toxic alcohol was known in 78 cases, and the approximate quantity in 67 cases. The median amounts of toxic spirits (volumes of the formulated spirits) consumed by males was 450 mL (range 100–1500 mL) and by females 200 mL (range 80–500 mL).

From 106 hospitalized patients, all 83 (78%) patients who survived acute methanol poisoning were invited to participate in a one-day outpatient clinical examination two times during the study period: three to eight months and 24–28 months after discharge from hospital. Fifty-four patients of 83 survivors (65%) agreed to participate and signed the informed consent. Regarding somatic diseases, 21 (46%) of these

Please cite this article as: Rulisek J, et al, Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak, Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2017.03.001>

patients had hyperlipidemia, 19 (41%) patients had arterial hypertension, 16 (35%) patients had alcoholic hepatopathy, four (9%) patients had diabetes mellitus [type II in three (7%) cases, type I in one (2%) case], three (7%) patients had myocardial infarction, and one (2%) patient had brain stroke in anamnesis before methanol poisoning; epilepsy, sarcoidosis, psoriasis vulgaris, chronic atrial fibrillation, and ischemic disease of the lower extremities were each present in one (2%) case.

### 3.2. Laboratory data and clinical features on admission

Laboratory data from the patients included in the study are given in Table 1. The patients who died were more severely acidotic on admission with lower arterial blood pH, bicarbonate, and higher anion gap, serum formate and lactate concentration.

On admission, 25/106 (24%) of patients were asymptomatic, 18 of them with measurable ethanol in blood (all of them were given out-of-hospital ethanol by the ambulance staff). The most common clinical symptoms on admission are shown in Table 2. Other less common symptoms involved fatigue, headache, dizziness, somnolence, anxiety, alcoholic delirium, tremor, seizures, cardiac arrest, and respiratory arrest.

### 3.3. Hospital treatment and outcomes

#### 3.3.1. Antidote treatment

Altogether, 95 patients were treated with antidote, baseline characteristics of antidote groups are present in Tables 2 and 3: ethanol was administered in 72 patients, and fomepizole in 24 patients (initial bolus of ethanol was administered before fomepizole application in 16 of them and administration of ethanol followed the treatment with fomepizole after the decrease of methanol concentration under 20 mg/dL and correction of metabolic acidosis in 2 cases). The median total dose of fomepizole administered during the course of treatment was 3.0 g (range 1.00–9.00 g). The mean ICU length of stay (LOS) in the fomepizole-treated group was 8.2 (IQR 3.5–12.5) days versus in the ethanol-treated group 7.4 (IQR 3–8) days ( $p = 0.81$ ). In the group treated without antidote the median ICU LOS was 6.8 (IQR 1–8) days. The mean ICU LOS in the whole study population was 7.5 (IQR 3–10) days.

#### 3.3.2. Elimination therapy

Enhanced elimination methods were applied in 81 patients: intermittent hemodialysis was applied in 35 cases, continuous modalities in 41 cases, and extended daily dialysis in five cases. All 25 patients treated with fomepizole and 56 patients treated with ethanol were dialyzed ( $p = 0.007$ ). A total of 25 patients did not receive hemodialysis; in 21 of them the criteria for hemodialysis were not fulfilled. The difference in mean serum lactate concentration between groups of patients treated with different modes of hemodialysis was not significant: 2.5

(range 0.9–17.1) mmol/L for IHD group versus 5.9 (range 0.5–19.4) mmol/L for CRRT group ( $p = 0.325$ ).

#### 3.3.3. Mortality, visual and central nervous system sequelae

The patients who died in hospital were more acidotic than the survivors with and without sequelae.

In 24 survivors, the follow-up MR revealed a total of 40 abnormal brain findings corresponding to CNS sequelae of acute methanol poisoning. A variety of visual sequelae of acute methanol poisoning were found in 20 of the patients, with four cases of complete blindness. Forty percent of the patients in this group were discharged from hospitals without detected visual damage caused by methanol poisoning.

Significantly more patients with long-term visual sequelae had pathologic findings on brain MRI compatible with sequelae of acute methanol poisoning as compared to the patients without visual sequelae (70% vs 27%,  $p < 0.01$ ).

#### 3.4. Total costs of hospital treatment and one-year medical costs following discharge from hospital

The mean total hospital costs per hospitalization, including ICU treatment, were 7200 (IQR 1500–10,900) euros, with maximal total hospital costs of 37,300 euros. The mean one-year medical costs following discharge from hospital were 1447 (IQR 133–1163) euros, with maximal one-year costs of 20,640 euros. The difference in the total hospital costs between males and females was not significant ( $p = 0.468$ ). The association between the total hospital costs and the age of the patients was not significant as well ( $p = 0.900$ ).

The median total hospital costs were, in multivariate analysis (Table 4), significantly higher when fomepizole was applied as an antidote: 12,890 (IQR 6910–16,210) euros, compared with application of ethanol as an antidote: 5590 (IQR 1430–6940) euros ( $p < 0.001$ , partial  $\eta^2 = 0.41$ ,  $R^2 = 0.84$ ). The results of subgroup analysis demonstrated that the difference in the total hospital costs between fomepizole and ethanol treated patients was significant for both the survivors of poisoning and those who died (Fig. 1). The total hospital costs in the patients treated without antidote were 3610 (IQR 130–3360) euros. The hospital costs were significantly higher in patients treated with ethanol compared to treated without any antidote ( $p = 0.009$ ). The median extra spending for fomepizole purchase per patient was 4727 (IQR 1555–6998) euros.

The mean total hospital costs in the patients treated with IHD were 5400 (IQR 1520–6910) euros. The mean total hospital costs in the patients treated with continuous modalities of hemodialysis were 12,410 (IQR 5380–16,960) euros. In the patients treated with RRT (CRRT versus IHD), the IHD-group had the trend to the lower total hospital costs (Fig. 2). Nevertheless, the difference between the total hospital costs of treatment with two different modalities of RRT was on the border of significance when adjusted for the severity of poisoning ( $p = 0.047$ ). The

**Table 1**  
Laboratory data on admission in 106 hospitalized patients according to the outcome groups (medians, IQR).

	Sex M/F	Age [years]	Serum-methanol [mmol/L]	Serum-ethanol [mmol/L]	Serum-formate [mmol/L]	Serum-lactate [mmol/L]	pH	pCO <sub>2</sub> [kPa]	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/L]	AG, [mmol/L]	S-glucose [mmol/L]	Time to treatment [hours]
Group I (n = 83)	68/15	53	21.7	3.0	10.6	2.1	7.31	4.35	17.8	22	6.4	32
Group IA (n = 54)	46/8	48	8.5–45.4	0–18.3	0.9–15.6	1.5–3.1	7.17–7.39	1.3–6.5	8.2–22.2	18–30	5.9–7.8	20–48
Group II (n = 23)	16/8	57	28.9	1.0	11.6	3.3	7.25	3.78	12.5	26.5	6.4	32
Total (n = 106)	84/23	54	23–73	0–8.00	3.3–15.6	1.5–3.1	7.09–7.39	2.62–4.58	5.7–21.1	18.3–32.6	5.9–7.9	24–48
		45–62	12.5–62.1	0–8.00	15.5	9.5	6.75	4.4	5.2	39	12.5	48
		40–62	10.8–48.1	0.0–0.0	12.8–16.0	6.6–13.0	6.65–6.93	3.6–5.4	3.8–7.8	34–44	9.7–16.0	27–66
		54	27.8	0.0	13.4	3.1	7.20	4.23	9.1	28	7.3	48
		40–62	11.5–53.1	0.0–11.0	5.1–16.0	1.7–7.8	6.92–7.38	2.8–4.8	4.6–21.1	19–36	6.0–11.0	24–48

Notes: Group I – survivors, Group IA – survivors included in the follow-up, Group II – died.  
AG – anion gap; BD – base deficit; OG – osmolal gap; IQR – interquartile range.

To convert from mmol/L to mg/L use the following conversion factors: methanol – 32.05; ethanol – 46.08; formate – 46.03; lactate – 90.09; glucose – 180.18. To convert bicarbonate and base deficit from mmol/L to mEq/L use the conversion factor 1.0. To convert kPa to mm Hg (torr) use the conversion factor 7.501.

Please cite this article as: Rulisek J, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2017.03.001>



**Table 2**

Linear regression analysis of the baseline characteristics on admission in the subgroups of patients treated with different antidotes (fomepizole versus ethanol versus “no-antidote”).

	Antidote	N	Mean	SD	IQR	Min	Max	F vs E		No vs E		No vs F	
								Mean diff	p	Mean diff	p	Mean diff	p
Age, years	E	72	50.00	14.20	25	23	79	0.38	0.91	8.20	0.08	7.83	0.13
	F	24	50.38	14.27	22.5	16	73						
	No	10	58.20	6.94	7	51	74						
	Total	106	50.85	13.82	22	16	79						
pH	E	71	7.17	0.26	0.4	6.57	7.46	-0.18	0	0	0.90	0.17	0.14
	F	24	6.99	0.25	0.44	6.649	7.39						
	No	7	7.15	0.32	0.48	6.58	7.45						
	Total	102	7.12	0.27	0.47	6.57	7.46						
Methanol concentration	E	74	1295.93	1470.22	1330	0	7307	0.06		<0.001		<0.001	
	F	23	1521.09	965.93	1440	323	3480						
	No	7	75.14	84.17	170	0	200						
	Total	104	1263.56	1357.65	1361	0	7307						
Formate concentration	E	31	538.19	405.46	677	0	1400	11.2	0.92	Missing data		Missing data	
	F	16	549.44	239.39	304	43	898						
	No	0	.	.	.	.	.						
	Total	47	542.02	354.87	512	0	1400						
LOS	E	69	7.4	7.1	5	1	39	0.81		0.3		0.28	
	F	24	8.2	5.9	9	1	21						
	No	9	6.8	8.3	7	0	21						
	Total	102	7.5	6.9	7	0	39						

Notes: E – Ethanol, F – Fomepizole, No – No antidote, LOS – ICU Length of stay, SD – standard deviation, IQR – interquartile range, Min – minimum value, Max – maximum value.

median total hospital costs in the patients treated without RRT were 1450 (IQR 650–2020) euros; the costs were lower than in the patient treated with any RRT (CRRT vs No-RRT  $p < 0.001$  and IHD vs No-RRT  $p = 0.015$ ).

The association was present between the total hospital costs and the severity of acidemia on admission (arterial blood pH;  $R^2 = 0.47$ ;  $p < 0.001$ , Fig. 3A). Further, the linear relationship was present between the logarithmically transformed total hospital costs and the serum level of methanol on admission ( $p < 0.001$ ,  $R^2 = 0.29$ , Fig. 3B). The patients with low serum methanol concentration at admission treated without hemodialysis had the lowest total hospital costs.

The patients with decreased level of consciousness on admission (GCS 3–13) had significantly higher both total hospital costs and one-year medical costs than the patients with GCS 14–15 on admission (both  $p < 0.001$ ) (Table 4). Hospital costs were 3200 euros (IQR 1200–3500 euros) for GCS 3–13 and 13,500 euros (IQR 7000–16,200 euros).

In 54 survivors included in the follow-up clinical study, the patients with long-term visual sequelae of methanol poisoning had 2.4 times higher total hospital costs than those without permanent visual damage (Fig. 4). The median of their total hospital costs was 10,419 (IQR 2984–14,355;  $n = 20$ ) euros versus 4605 (IQR 1303–4505;  $n = 34$ ) euros in the patients without long-term visual damage ( $p = 0.009$ ).

The results of univariate and multivariate regression analysis of impact of different laboratory, clinical, and treatment parameters on the total hospital costs in the study population are presented in Table 4. Severity of poisoning as one of the significant parameters associated with total hospital costs was clearly defined in the model by Glasgow coma scale and ICU length of stay. The degree of acidemia on admission (arterial blood pH, bicarbonate, anion gap, and serum lactate) as a prognostic

parameter of outcome demonstrated high collinearity with GCS and ICU LOS and was excluded from the final model.

After adjustment for the severity of poisoning in multiple regression model (Table 4) with the following independent parameters included: pH, RRT modality, GCS, anion gap, serum methanol on admission, serum formate on admission, LOS, lactate level, serum creatinine on admission, visual and cerebral sequelae, antidote choice, and outcome of treatment, the increase of total hospital costs in the patients treated with fomepizole compared to the costs in the patient treated with ethanol was 3.3 (1.7–3.8 CI 95%,  $p < 0.001$ ). The multivariate model demonstrated that in two patients with the same severity of poisoning, same ICU stay, same dialysis option, but treated with different antidotes, the total costs in fomepizole-treated patient were 1.7–3.8 times higher than in ethanol-treated patient.

### 3.4.1. Results of SF-36 survey in the survivors two years after discharge

The results of the survey in 54 survivors included in the follow-up clinical study showed no difference in both physical condition score (PCS) and mental condition score (MCS) between the groups of patients treated with fomepizole versus the patients treated with ethanol in hospital (both  $p > 0.05$ ). Further, no difference in both PCS and MCS score was found between the groups of patients treated with intermittent versus continuous modalities of hemodialysis ( $p > 0.05$ ). No gender difference was found and no association between PCS and MCS scores and severity of methanol poisoning (arterial blood pH, serum methanol,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{pCO}_2$  on admission).

The only significant associations were found between PCS score and the age of the patients at the time of examination ( $p = 0.012$ ), as well as

**Table 3**

Linear regression analysis of clinical parameters, treatment, and outcome in the subgroups of patients treated with different antidotes (fomepizole versus ethanol versus “no-antidote”).

	F	E	No	F vs E		No vs E		No vs F	
				Odds ratio	p	Odds ratio	p	Odds ratio	p
Gender (male/female)	16/8	61/13	7/3	2,3	0,108	2	0,93	0,86	0,85
% male	66,7%	82,4%	70,0%						
GCS < 8	58,3%	24,3%	37,5%	4,3	0,003	1,9	0,423	0,4	0,313
Mortality	29,2%	16,2%	50,0%	2,1	0,169	5,2	0,02	2,4	0,253
Visual sequelae	29,4%	16,1%	40,0%	2,2	0,223	3,5	0,203	1,6	0,44
Cerebral sequelae	29,4%	8,1%	0,0%	0,2	0,028	0,7	1	0,4	0,47
RRT	100,0%	75,7%	20,0%	10,5	0,007	0,3	0,002	0,010	<0,001

RRT – renal replacement therapy, GCS – Glasgow coma scale on admission to hospital, F – fomepizole, E – Ethanol, No – no antidote.

Please cite this article as: Rulisek J, et al, Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak, Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.001>

**Table 4**

Univariate and multivariate regression analysis of impact of different parameters on the total hospital costs (n = 106).

Variable	Unadjusted geometric mean ratio (95% CI)	p	R <sup>2</sup>	Adjusted geometric mean ratio (95% CI)	p	Partial r <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> of the model	p of the model
LOS <sup>a,b</sup>	2.20 (1.73–2.90)	<0.001	0.33	1.70 (1.50–2.00)	<0.001	0.42	0.84	<0.001
GCS 14–15 versus 3–13	0.20 (0.10–0.30)	<0.001	0.39	0.40 (0.30–0.50)	<0.001	0.39		
Antidote (fomepizole versus ethanol)	3.30 (1.90–5.80)	<0.001	0.27	3.30 (1.70–3.80)	<0.001	0.41		
Antidote (ethanol versus no antidote)	3.20 (1.40–7.40)	0.009	0.20	2.70 (1.60–4.40)	<0.001			
Antidote (fomepizole versus no antidote)	10.60 (4.20–26.60)	<0.001	0.27	6.10 (3.40–11.10)	<0.001			
CRRT versus no RRT	8.50 (5.10–14.20)	<0.001	0.47	2.00 (1.40–3.00)	<0.001	0.16		
IHD versus no RRT	3.50 (2.10–5.90)	<0.001	0.47	1.50 (1.10–2.10)	0.015			
IHD versus CRRT	0.40 (0.30–0.60)	<0.001	0.47	0.70 (0.60–0.99)	0.047			
pH <sup>a</sup>	0.04 (0.02–0.08)	<0.001	0.48					
HCO <sub>3</sub> <sup>a</sup>	0.90 (0.88–0.93)	<0.001	0.41					
AG <sup>a,b</sup>	7.00 (3.80–12.70)	<0.001	0.36					
S-MetOH <sup>a,b</sup>	1.90 (1.60–2.40)	<0.001	0.35					
S-lactate <sup>a,b</sup>	1.80 (1.40–2.40)	<0.001	0.24					
S-creatinine <sup>a,b</sup>	5.60 (2.80–11.10)	<0.001	0.24					
CNS sequelae	4.80 (2.20–10.20)	<0.001	0.2					
Visual sequelae	2.40 (1.20–4.70)	0.013	0.09					
Survivors versus died	2.20 (1.10–4.40)	0.024	0.06					

Notes: LOS = ICU length of hospital stay; GCS = Glasgow coma scale; CRRT = continuous renal replacement therapy; RRT = renal replacement therapy; IHD = intermittent hemodialysis; pH = arterial blood pH on admission; HCO<sub>3</sub> = arterial bicarbonate; AG = anion gap; S-MetOH = serum methanol concentration on admission; S-lactate = serum lactate concentration on admission; S-creatinine = serum creatinine concentration on admission; S-formate = serum formate on admission; CNS = central nervous system.

<sup>a</sup> Continuous parameters.

<sup>b</sup> Logarithmically transformed parameters.

the presence of long-term visual sequelae of poisoning two years after discharge (p = 0.014).

#### 4. Discussion

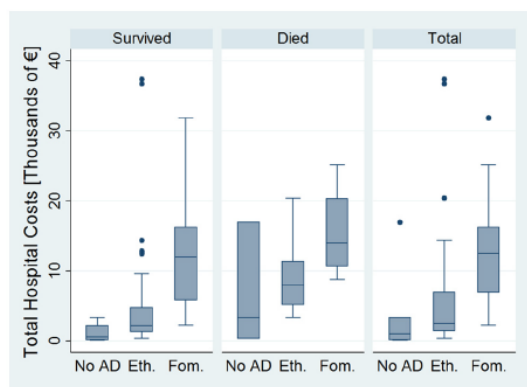
The total hospital costs in the patients with acute methanol poisoning were more than three times higher in the patients treated with fomepizole than in the patients treated with ethanol after adjustment for the severity of poisoning. No difference in the total hospital costs was found between the groups of patients treated with different modalities of hemodialysis, but the IHD-group demonstrated certain trend to the lower total hospital costs compared to CRRT-group. No difference in the quality of life measured by SF36 scores two years after discharge was found between the patients treated with different antidotes and different modalities of hemodialysis.

These cost patterns would probably be observed in other countries where hospital stay costs and the costs of human resources (workload)

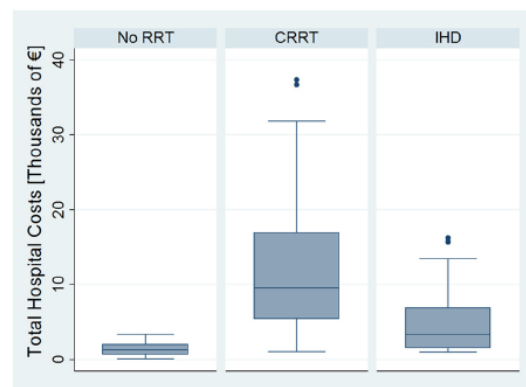
are relatively cheaper. On the other hand, in the countries with higher costs of workload where hospital costs are not so driven by the price of fomepizole, certain cost-savings associated with the use of fomepizole are possible. These cost savings may include the ability to treat stable patients with minor poisoning outside the ICU, no need in hemodialysis and frequent monitoring of blood ethanol concentration during the treatment [37].

At present, there is lack of clinical data supporting the superiority of fomepizole over ethanol as treatment for methanol poisoning [25]. In our previously published cross-sectional case series and quasi-case-control studies of comparative clinical effectiveness of ethanol and fomepizole as antidotes, both antidotes have been found to be similarly effective with regards to hospital mortality and prevention of long-term health sequelae in survivors [32,38].

In the study of Paasma et al. [3], there was a trend toward a “positive” leftward shift in morbidity and mortality (i.e., a better outcome)



**Fig. 1.** Box-and-whisker plot of the impact of antidote costs (fomepizole versus ethanol) on the total hospital costs in the patients hospitalized with acute methanol poisoning (n = 106). Total hospital costs are presented in thousands of euro. Notes: No AD = no antidote, Eth = ethanol, Fom = fomepizole.



**Fig. 2.** Box-and-whisker plot of the impact of extracorporeal treatment method on the total hospital costs in the patients hospitalized with acute methanol poisoning (n = 106). Total hospital costs are presented in thousands of euro. Notes: No RRT = no extracorporeal treatment, CRRT = continuous renal replacement therapy; IHD = intermittent hemodialysis.

Please cite this article as: Rulisek J, et al, Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak, Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.001>

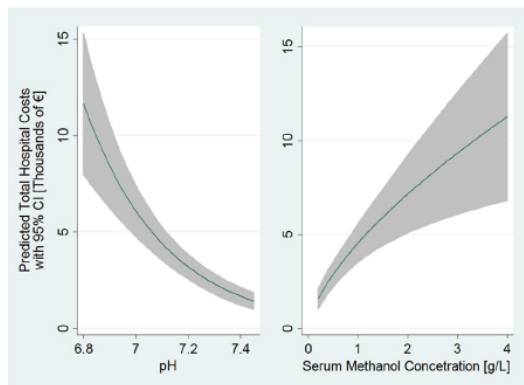


Fig. 3. The association between arterial blood pH (A) and serum methanol concentration (B) on admission and the total hospital costs in the patients with acute methanol poisoning (Y-axis represents total hospital costs in thousands of euros;  $n = 106$ ).

in the fomepizole group relative to the ethanol group regarding the pH, but this difference was not significant. This retrospective multi-center case series study included the heterogeneous group of patients treated in Norway in 1979 ( $n = 23$ ) and in 2002–2005 ( $n = 54$ ), in Estonia in 2001 ( $n = 111$ ), in Tunisia in 2003/2004 ( $n = 16$ ), and in Iran in 2004–2009 (Teheran,  $n = 98$ ) and in 2008–2010 (Mashhad,  $n = 18$ ). Fomepizole was applied as an antidote in Norway in 2002–2005 in 32 (16%) cases. This number is comparable with the number of patients treated with fomepizole ( $n = 25$ ) in our study. In the rest of the patients (171/203, or 84%) treated in Estonia, Tunisia, and Iran, only ethanol was applied as an antidote. The authors of the cited study observed: “Finally, patients in the ethanol group seemed to die significantly more often despite (spontaneous) hyperventilation relative to patients in the fomepizole group ( $p = 0.034$ )”.

Randomized clinical trials (RCT) to formally compare the antidotes are very unlikely to be performed for a variety of reasons, including infrequent poisonings and lack of availability of fomepizole where the large outbreaks occur. Also, most of the outbreaks are limited in size and time, making the planning of a RCT a challenging task. Further, due to the lack of follow-up clinical examinations in general, and in particular with more advanced diagnostic methods (such as magnetic resonance imaging, ocular coherence tomography, visual evoked

potentials, and electromyography), an underestimation of long-term health sequelae is likely.

In our study, we found significant difference in the total hospital costs between the groups of patients treated with two antidotes. The median extra costs per patient due to the price of fomepizole were >4700 euros. These extra costs presented >65% of the total hospital costs in the patients treated with fomepizole. The strategy of “active case finding” during the epidemics of mass methanol poisoning proposed earlier would definitely lower hospital cost by using more simple treatments in early stages of acute poisoning [39,40]. The potential benefit of fomepizole administration would be more evident in the patients admitted early after poisoning before the development of metabolic acidosis or visual symptoms. Such patients will not require ICU admission and significant costs could be saved in this setting. All 25 patients treated with fomepizole had been dialyzed; therefore, we were not able to test this presumption in our study.

The former studies showed that the outcome of acute methanol poisoning did not depend on the type of antidote used in hospital, as long as the patients were treated in hospitals with sufficient ICU resources and other facilities (hemodialysis etc.) [25,32]. Unlike ethanol, fomepizole does not have any inebriating effects or CNS depressive effects. The complex pharmacokinetics of ethanol during the therapy makes it rather difficult to adapt the dosage and maintain the therapeutic range of its serum concentration consistently. However, despite the wide fluctuations in serum ethanol concentration during the treatment, no association between serum ethanol fluctuations and treatment outcome was found in the previous studies [41,42].

In our study, we did not find any significant difference in the physical condition score and mental condition score between the groups of patients treated with fomepizole versus the patient treated with ethanol two years after discharge from hospital. Besides the age of survivors, the association was found between PCS score in SF-36 questionnaire and the presence of long-term visual sequelae of poisoning.

Hospital treatment with fomepizole provided no “extra” protection from permanent visual and brain damage comparing to the hospital ethanol administration [16,43]. On the other hand, positive association between out-of-hospital ethanol administration to the conscious adults with a strong suspicion of methanol poisoning and improved clinical outcome (lower mortality and prevalence of long-term health sequelae of poisoning) was found in our previously published study [44]. The effect of ethanol administration may be more complex than mere blocking of ADH. In animal models of cerebral, renal, liver and cardiac ischemia, alcohol exposure is shown to reduce ischemia reperfusion injury and prevent post-ischemic adhesive interactions between leukocytes and endothelial cells which can lead to organ dysfunction and death. Ischemia caused by myelin sheath swelling and intra-axonal swelling plays a major role in a compression-type injury to the optic nerve fibers, brain edema, and basal ganglia damage in methanol poisoned patients [45,46].

Methanol poisoning is one of the few conditions in clinical toxicology where methods of enhanced elimination play an essential role. The extracorporeal treatment may contribute to improvement in clinical outcome by direct toxic agent removal and correction of acidemia [35]. Both intermittent and continuous modalities of hemodialysis are commonly used in the treatment of methanol poisoning. Despite an established role in the treatment of methanol poisoning, lack of consensus still exists regarding comparative clinical effectiveness of different modalities of hemodialysis. There are several studies supporting the superiority of IHD over CRRT in terms of the rate of elimination of both methanol and formate, the latter being especially important in the late-presenting patients [8,47].

In our study, the median hospital costs in the patients treated with intermittent hemodialysis were lower than the median hospital costs in the patients treated with continuous modalities of hemodialysis, but the difference was on the border of significance after adjustment for the severity of poisoning. The trend to the lower total hospital

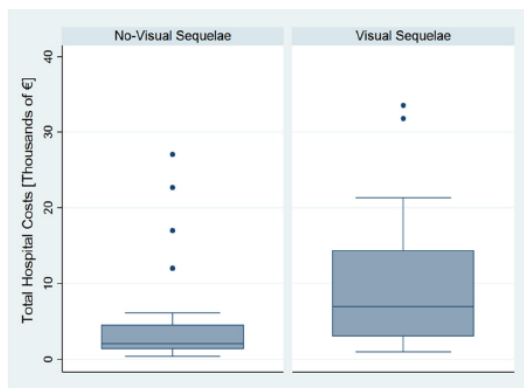


Fig. 4. Box-and-whisker plot of the total hospital costs in the survivors included in the follow-up clinical study ( $n = 54$ ) with long-term visual sequelae versus without visual sequelae of acute methanol poisoning. Total hospital costs are presented in thousands of euro.

Please cite this article as: Rulisek J, et al, Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak., Journal of Critical Care (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.001>



costs in the IHD-group can be explained by lower price of IHD setting in The Czech republic, and savings on dialysate solution bags, or by higher effectiveness of intermittent modality, which has been determined as the modality of first choice in the guidance of EXTRIP expert group [8]. Therefore, further clinical studies are necessary to confirm and explain it.

Severity of metabolic acidosis, serum concentration of lactate and formate, negative serum ethanol, and the level of consciousness on admission are known prognostic factors of the outcome of acute methanol poisoning [48,49]. In our study, both severity of acidemia and level of consciousness on admission were associated with higher total hospital costs and one-year medical costs after discharge. This can be explained by longer ICU length of stay, higher doses of fomepizole administered, duration of enhanced elimination sessions in more severely poisoned patients, as well as higher prevalence of long-term health sequelae in survivors. Serum methanol concentration on admission has no prognostic value *per se*, but as a rule of thumb the patients with higher serum methanol are more severely poisoned. This fact can explain the positive association between serum methanol concentration on admission and the total hospital costs in our study.

#### 4.1. Limitations of the study

The limitations of our study include lack of randomization and confounding, leaving the possibility of inherent severity bias between the groups treated with different antidotes and different dialysis modalities. Ethanol- and fomepizole-treated groups differed in the severity of poisoning; nevertheless, the results of statistical analysis were adjusted on the severity of poisoning. Direct communication by phone and emails with medical doctors who admitted and treated poisoned patients was applied to specify the key data, if necessary. This could create recall bias. The retrospective estimation of time of ingestion and other circumstances in mass poisonings by methanol-contaminated spirits is approximate and probably inaccurate in some patients. Inter-individual differences in body weight, chronic alcoholism, and co-morbidities can play a role in the outcome as well.

Differences in the availability of treatment facilities in different hospitals (mode of dialysis, type of antidote, and so on) can have an effect on the outcome, but were outside the scope of this paper. Although the issue of comparative cost-effectiveness of different treatment modalities is important, the clinical condition of the patients on admission and availability of resources play a role. For example, in hemodynamically unstable patient, continuous modalities of extracorporeal treatment remain a single possible choice despite the recommendations on intermittent hemodialysis as a first choice.

Selection bias was present because not all the patients who survived methanol poisoning and were discharged from hospital agreed to participate in the follow-up study. "The lack of "baseline" OCT-RNFL and VEP in the study population before acute methanol poisoning, during the treatment, and on discharge from hospitals prevents comparison of the results of morphological and functional tests from the follow-up examination with corresponding "baseline" parameters before methanol exposure and on discharge. Therefore, the possibility of abnormal VEP and/or RNFL findings before methanol poisonings in the patients with predisposing conditions (diabetes mellitus and others) cannot be excluded and the degree of possible worsening cannot be measured. Nevertheless, the study population was relatively young with median age of 48 years, the proportion of the patients with co-morbidities potentially affecting the results of measurements was relatively low, and the parameters studied within the follow-up examination (glycohemoglobin, arterial blood pressure, and others) allowed us to exclude other causes of abnormal visual findings. Further, even if available, the results of VEP examinations during the treatment and on discharge could not be directly compared with the results of follow-up examinations of optic nerve latency prolongation and neuronal loss due to conductivity block caused by myelin sheaths swelling in acute

optic neuropathy. Finally, reliable measurement of RNFL is possible only when the peripapillary retinal edema completely subsides, to prevent the false negative results with "normal" RNFL thickness [50].

Despite the limitations and confounders, this is the first study performed during a mass poisoning outbreak comparing the cost-effectiveness of hospital treatment of acute methanol poisoning with different antidotes, fomepizole and ethanol, and different dialysis modalities, representing the most comprehensive data ever generated. The essential clinical and laboratory data were collected during the Czech mass outbreak using standardized forms; the follow-up clinical examination was carried out in one medical facility using a uniform investigation protocol.

#### 5. Conclusion

The total hospital costs in the patients treated with fomepizole were more than three times higher than that of the ethanol treated patients due to the cost of the antidote and greater severity of poisoning as manifested by GCS and more frequent need for hemodialysis. After adjustment for the severity of poisoning, the type of antidote remained significant variable independently affecting the total hospital costs.

The mode of dialysis did not affect the costs in the patients treated with intermittent or continuous modalities, but the trend to the lower total hospital costs was present in the IHD-group. No difference in the quality of life two years after discharge was found between the patients treated with different antidotes and different modalities of hemodialysis.

#### Acknowledgements

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic (AZV), grant no. 16-27075A, and 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague projects PRGOGRES grant no. Q25, Q29.

#### References

- [1] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:415–46.
- [2] Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, Shadnia Sh. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:583–6.
- [3] Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, Sandvik L, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol* 2012;50:823–31.
- [4] Zhang G, Grews K, Wiseman H, Bates N, Hovda KE, Archer JR, et al. Application to include fomepizole on the WHO model list of essential medicines. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole\\_4\\_2\\_AC\\_Ad.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole_4_2_AC_Ad.pdf); 2015. [3.8.2015].
- [5] Paasma R, Hovda KE, Tikkerber A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol* 2007;45:152–7.
- [6] Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005;258:181–90.
- [7] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol* 2014;52:1013–24.
- [8] Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015;43:461–72.
- [9] Zakharov S, Nurieva O, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, Pelclova D. Acute methanol poisonings: folates administration and visual sequelae. *J Appl Biomed* 2014;12:309–16.
- [10] Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005;31:189–95.
- [11] Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T, et al. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119:228–38.
- [12] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdicek O, Brozova H, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett* 2015;36:737–44.
- [13] Bezdicek O, Michalec J, Vaneckova M, Klempir J, Liskova I, Seidl Z, et al. Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol* 2017;59:27–35.
- [14] Urban P, Zakharov S, Diblík P, Pelclova D, Ridzoň P. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health* 2016;29:471–8.

Please cite this article as: Rulisek J, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *Journal of Critical Care* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2017.03.001>

- [15] Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae - a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol* 2009;9:5. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6904-9-5>.
- [16] Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol* 2015;53:884–92.
- [17] Agner K, Hook O, von Porat B. The treatment of methanol poisoning with ethanol with report of two cases. *Q J Stud Alcohol* 1949;9:515–22.
- [18] Bergeron R, Cardinal J, Geadah D. Prevention of methanol toxicity by ethanol therapy. *N Engl J Med* 1982;307:1528.
- [19] Røe O. Methanol poisoning. *Acta Med Scand* 1946;126:1–252.
- [20] Jacobsen D, Jansen H, Wiik-Larsen E, Bredesen JE, Halvorsen S. Studies on methanol poisoning. *Acta Med Scand* 1982;212:5–10.
- [21] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, Belacek J, Navratil T, Pelcova D. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem* 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s00706-016-1846-z>.
- [22] Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309–34.
- [23] Bekka R, Borron SW, Astier A, Sandouk P, Bismuth C, Baud FJ. Treatment of methanol and isopropanol poisoning with intravenous fomepizole. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:59–67.
- [24] Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001;344:424–9.
- [25] Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A systematic review of ethanol and fomepizole use in toxic alcohol ingestions. *Emerg Med Int* 2013;638057. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/638057>.
- [26] Mycyk MB, Leikin JB. Antidote review: fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther* 2003;10:68–70.
- [27] Sturkenboom MGG, van Rieke HM, Uges DRA. Treatment of ethylene glycol and methanol poisoning: why ethanol? Review. *Neth J Crit Care* 2009;13:297–302.
- [28] Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:2216–23.
- [29] Hovda KE, Froyshov S, Gudmundstottir H, Rudberg N, Jacobsen D. Fomepizole may change indication for hemodialysis in methanol poisoning: prospective study in seven cases. *Clin Nephrol* 2005;64:190–7.
- [30] Megarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001;27:1370–8.
- [31] Rozenfeld RA, Leikin JB. Severe methanol ingestion treated successfully without hemodialysis. *Am J Ther* 2007;14:502–3.
- [32] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol* 2015;53:797–806.
- [33] Aviles-Gomez R, Luquin-Arellano VH, Garcia-Garcia G, Ibarra-Hernandez M, Briseño-Rentería G. Is renal replacement therapy for all possible in developing countries? *Ethn Dis* 2006;16(2 Suppl 2) [S2-70–72].
- [34] Paasma R. Clinical study of methanol poisoning: Handling large outbreaks, treatment with antidotes, and long-term outcomes. Estonia: Faculty of Medicine, University of Tartu; 2013 1–96.
- [35] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Kurcova I, Salek T, Belacek J, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int* 2014;86:199–207.
- [36] Ware Jr J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83.
- [37] Hovda KE, Jacobsen D. Expert opinion: Fomepizole may ameliorate the need for hemodialysis in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:539–46.
- [38] Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012–2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158:641–9.
- [39] Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, Saberinia A, Nasehi AA, Masoumi Asl H, et al. Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health* 2015;37:354–9.
- [40] Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, Salek T, Pelcova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116:445–51.
- [41] Zakharov S, Navratil T, Salek T, Kurcova I, Pelcova D. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159:666–76.
- [42] Roy M, Bailey B, Chalut D, Senecal PE, Gaudreault P. What are the adverse effects of ethanol used as an antidote in the treatment of suspected methanol poisoning in children? *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:155–61.
- [43] Zakharov S, Kotikova K, Nurieva O, Hlusicka J, Kacer P, Urban P, et al. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol* 2017;55:249–59.
- [44] Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Nurieva O, Kotikova K, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Ann Emerg Med* 2016;68:52–61.
- [45] Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Pelcova D, Petrik V, Navratil T, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem* 2016;147:239–49.
- [46] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdiček O, Liskova I, et al. Methanol intoxication on magnetic resonance imaging. *Cesk Slov Neurol N* 2014;77:235–9.
- [47] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pisar M, et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol* 2017;55:123–32.
- [48] Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: clinical study in 86 patients. *Monatsh Chem* 2015;146:787–94.
- [49] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Navratil T, Pelcova D. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem* 2016;147:251–61.
- [50] Klisterner A, Arvind H, Garrick R, Graham SL, Paine M, Yannikakis C. Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potentials after optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2770–7.


Please cite this article as: Rulisek J, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *Journal of Critical Care* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2017.03.001>

RESEARCH

Open Access



# Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks

Sergey Zakharov<sup>1\*</sup> , Jan Rulisek<sup>2</sup>, Olga Nurieva<sup>1</sup>, Katerina Kotikova<sup>1</sup>, Tomas Navratil<sup>1,3</sup>, Martin Komarc<sup>4</sup>, Daniela Pelclova<sup>1</sup> and Knut Erik Hovda<sup>5</sup>

## Abstract

**Background:** Intermittent hemodialysis (IHD) is the modality of choice in the extracorporeal treatment (ECTR) of acute methanol poisoning. However, the comparative clinical effectiveness of intermittent versus continuous modalities (CRRT) is unknown. During an outbreak of mass methanol poisoning, we therefore studied the effect of IHD versus CRRT on mortality and the prevalence of visual/central nervous system (CNS) sequelae in survivors.

**Methods:** The study was designed as prospective observational cohort study. Patients hospitalized with a diagnosis of acute methanol poisoning were identified for the study. Exploratory factor analysis and multivariate logistic regression were applied to determine the effect of ECTR modality on the outcome.

**Results:** Data were obtained from 41 patients treated with IHD and 40 patients with CRRT. The follow-up time in survivors was two years. Both groups of patients were comparable by age, time to presentation, laboratory data, clinical features, and other treatment applied. The CRRT group was more acidemic (arterial blood pH  $6.96 \pm 0.08$  vs.  $7.17 \pm 0.07$ ;  $p < 0.001$ ) and more severely poisoned (25/40 vs. 9/41 patients with Glasgow Coma Scale (GCS)  $\leq 8$ ;  $p < 0.001$ ). The median intensive care unit length of stay (4 (range 1–16) days vs. 4 (1–22) days;  $p = 0.703$ ) and the number of patients with complications during the treatment (11/41 vs. 13/40 patients;  $p = 0.576$ ) did not differ between the groups. The mortality was higher in the CRRT group (15/40 vs. 5/41;  $p = 0.008$ ). The number of survivors without sequelae of poisoning was higher in the IHD group (23/41 vs. 10/40;  $p = 0.004$ ). There was a significant association of ECTR modality with both mortality and the number of survivors with visual and CNS sequelae of poisoning, but this association was not present after adjustment for arterial blood pH and GCS on admission (all  $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** In spite of the faster correction of the acidosis and the quicker removal of the toxic metabolite in intermittent dialysis, we did not find significant differences in the treatment outcomes between the two groups after adjusting for the degree of acidemia and the severity of poisoning on admission. These findings support the strategy of “use what you have” in situations with large outbreaks and limited dialysis capacity.

**Keywords:** Methanol poisoning, Mass poisoning outbreak, Continuous renal replacement therapy, Intermittent hemodialysis, Treatment outcome, Effectiveness

\*Correspondence: sergey.zakharov@vfn.cz

<sup>1</sup> Department of Occupational Medicine, Toxicological Information Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.



## Background

Acute methanol poisonings occur frequently either in clusters or as mass “epidemics,” representing a challenge for healthcare providers throughout the world [1–4]. Treatment consists of a buffer to correct acidemia, antidote (ethanol or fomepizole) to block the metabolism of methanol, folate substitution to enhance the endogenous metabolism of formate, and dialysis to eliminate methanol and its toxic metabolite [5–7]. Formic acid/formate anions have a strong cytotoxic effect through inhibition of the mitochondrial respiration [8, 9]. The accumulation of formic acid results in metabolic acidosis with lactic acidosis, optic nerve impairment, and damage of basal ganglia, especially when its concentration rises above 10–12 mmol/L or 460–550 mg/L [10–15]. The mortality of methanol poisonings is high; severe metabolic acidosis (pH < 7.0), lack of respiratory compensation, and coma (Glasgow Coma Scale (GCS) < 8) on admission are known risk factors predicting poor outcome [1, 16–19].

The role of enhanced elimination in the treatment of acute methanol poisoning is well established. Intermittent (IHD) or extended daily hemodialysis (EDD) and continuous veno-venous hemofiltration, hemodialysis, or hemodiafiltration (CRRT) are all commonly used [20–22]. There are various reports providing data on the superiority of IHD regarding the rate of elimination of both methanol and formate [23–25], as well as correction of the acidemia [26]. Recent recommendations from the EXTRIP expert group support intermittent hemodialysis as the modality of choice in methanol poisoning, and continuous modalities as an acceptable alternative in cases of unavailability of intermittent hemodialysis [27]. However, no studies evaluating clinical endpoints comparing the short- and long-term outcomes of treatment exist.

During the mass methanol poisoning outbreak that occurred in the Czech Republic in 2012–2015, both intermittent and continuous modalities of enhanced elimination were applied [28]. We compared clinical endpoints, mortality, and the prevalence of long-term visual and central nervous system (CNS) sequelae in the patients treated with intermittent *versus* continuous modalities of hemodialysis.

## Methods

### Patients and procedures

The study was designed as a prospective observational cohort study. A detailed history of the poisoning and of the onset and dynamics of ocular and systemic toxicity was obtained in a prospective manner directly from the patients or from relatives of critically ill patients upon admission to hospital. The discharge reports of all hospitalized patients with a confirmed diagnosis of acute

methanol poisoning and the results of neurological and ophthalmological examinations on admission, during hospitalization, and on discharge were collected and analyzed in the Czech Toxicological Information Center (TIC). The patients who died outside hospital and the patients treated without enhanced elimination methods were excluded from the study.

Laboratory analyses were performed on admission. Diagnosis was established when (1) a history of recent ingestion of illicit spirits was available and serum methanol was higher than 6.2 mmol/L (200 mg/L) and/or an osmolal gap (OG)  $\geq 20$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O (that could not be explained by ethanol) was found or (2) there was a history/clinical suspicion of methanol poisoning, and serum methanol was above the limit of detection with at least two of the following: pH < 7.3, bicarbonate < 20 mmol/L, and anion gap (AG)  $\geq 20$  mmol/L.

The clinical examination protocol included complete ocular examination with standard ophthalmologic tests, cerebral computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, and standard neurological examination. The follow-up examination protocol included additionally optical coherence tomography (OCT) with retinal nerve fibers layer evaluation and visual evoked potentials (VEP). The patients were considered to have visual sequelae of acute methanol poisoning if the symptoms of toxic neuropathy of the optic nerve were documented on admission/during hospitalization, with pathologic findings on visual acuity, visual fields, color vision, contrast sensitivity, and persisting lesions on funduscopy with other symptoms of visual damage being found on discharge from hospital [29, 30]. The patients were considered as having CNS sequelae of poisoning if symmetrical necrosis and hemorrhages of basal ganglia were present on CT or MRI of the brain [31, 32].

### Treatment

All patients were treated in accordance with the American Association of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (AACT/EAPCCT) practice guidelines on the treatment of methanol poisoning [5]. Bicarbonate 8.4 or 4.2% solution was given intravenously as a buffer to the patients with metabolic acidosis. Fomepizole was given as a bolus dose of 15 mg/kg i.v. diluted in isotonic saline, then 10 mg/kg every 12 h in the patients without hemodialysis, and every 4 h during hemodialysis. From the fifth dose and on, 15 mg/kg was given in order to compensate for increased metabolism [33]. Ethanol was administered intravenously as 10% solution in 5% glucose according to the following scheme: the loading dose of approximately 800 mg/kg (7.5–8.0 ml/kg) during

1 h, followed by the maintenance dose 1.0–2.0 ml/kg/h or 2.5–3.0 ml/kg/h during the hemodialysis. If ethanol was administered per os, 0.7–1.0 ml/kg/h of 20% solution was generally applied in boluses each 3 h [34, 35]. Folate was administered to substitute the endogenous pool of folate.

Enhanced elimination was performed if the patients met any of the following criteria: serum methanol higher than 15.6 mmol/L (500 mg/L), metabolic acidosis with arterial blood pH < 7.30, or had the signs of visual toxicity [5]. The choice of modality of enhanced elimination was based on several factors, such as the hemodynamic stability of a patient on admission, or the severity of poisoning, and availability of dialysis equipment. Serum ethanol and methanol concentrations have been monitored during ECTR in all patients, and serum formate levels were measured in most of them. The initial duration of ECTR was determined based on the admission laboratory data (serum methanol, formate, arterial blood pH) and corrected based on laboratory concentration monitoring data. The IHD and CRRT prescriptions applied during mass poisoning outbreak have been presented in our previous publications [25, 26].

#### Laboratory investigations

Methanol was measured using gas chromatography with flame ionization detection and a direct injection with internal standard (Gas Chromatograph Chrom 5, Laboratory Instruments Prague, Czech Republic), limit of detection 1.9 mmol/L (60 mg/L), and day-to-day coefficient of variation 2.5–5.4%. Formate was measured enzymatically on a Hitachi analyzer (Hitachi 912, Hitachi Science Systems Ltd., Japan) using formate dehydrogenase (Roche, France) and nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (Roche, France). Serum ethanol was analyzed by gas chromatography with flame ionization detection and a direct injection with internal standard (Gas Chromatograph Chrom 5, Laboratory Instruments Prague, Czech Republic). Limit of detection was 0.9 mmol/L (40 mg/L) and day-to-day coefficient of variation 3.8–7.1%.

#### Calculations and data analysis

The data were expressed as means with confidence interval (significance level  $\alpha = 0.05$ ) or summarized as absolute frequencies and percentages where appropriate. When comparing the groups of patients treated with different modalities of ECTR, the independent-groups *t* test (normally distributed variables), Mann–Whitney *U* test (non-normally distributed variables), or Chi-square test (frequency counts) was used. All the patients hospitalized with acute methanol poisoning and treated with hemodialysis have been included without analysis of outliers due to the limited size of the study population.

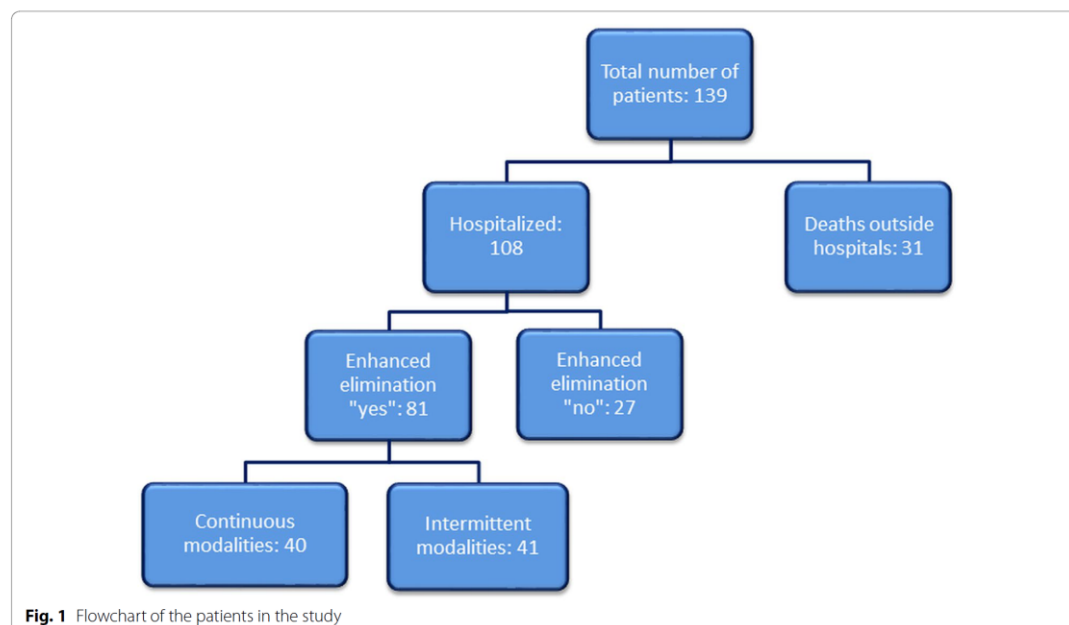
The univariate logistic regression predicting death and survival with visual/CNS sequelae was performed and further adjusted for possible confounders. The collinearity of the variables was present and assessed by Spearman's rank correlation analysis. For this reason, exploratory factor analysis (EFA, principal component analysis) was performed since a relatively high number of moderately to strongly correlated confounders was identified by Spearman's rank correlation. EFA identified arterial blood pH, serum creatinine, glucose, ethanol, GCS on admission, and dialysis modality as factors for inclusion into the logistic regression model. For each dependent parameter, the univariate and consequent multivariate logistic regression analysis was performed. The best subset variable selection process was applied to develop the final model. To evaluate goodness of fit of the logistic regression models, Hosmer–Lemeshow pseudo- $R^2$  and Hosmer–Lemeshow Chi-square test were performed.

All statistical calculations including logistic regression analyses were carried out with a level of significance  $\alpha = 0.05$ . Statistical analysis was performed using Excel (Microsoft, USA), and the formal calculations were produced in QC Expert software 3.1 (Trilobyte, Pardubice, Czech Republic) and in IBM SPSS version 23.0 and Statistica SW version 10.0.

#### Results

A total of 139 cases of methanol poisoning occurred during the period from the September 3, 2012, until the December 31, 2015, of whom 108 patients were treated in hospital (Fig. 1). Among the 108 hospitalized patients, extracorporeal treatment (ECTR) methods were applied in 81 patients (IHD in 36 patients, EDD in 5 patients, and CRRT in 40 patients). Taking into account the small number of patients treated with EDD, we combined the patients treated with EDD and IHD in one group for further analysis, given the closer resemblance between EDD and IHD, compared to EDD and CRRT. Excluding the EDD from the analysis did not change the results.

The laboratory data and the clinical features on admission are presented in Tables 1 and 2. Regarding the time of presentation, 9% were admitted within 12 h of the methanol ingestion, 21% within 13–24 h, 38% within 25–48 h, and 15% later than 48 h. In 17% of the cases, it was impossible to identify the time between the consumption of toxic alcohol and admission to hospital. The type of alcohol was known in 78 patients and the approximate quantity in 65 cases. All samples of toxic alcohol contained mixtures of methanol and ethanol, but the final proportion varied substantially, from 20% methanol/80% ethanol to 50% methanol/50% ethanol, in different kinds of strong alcoholic beverages with an alcohol content of around 40% ABV (alcohol by volume, or v/v).



Treatment given to the patients, the median intensive care unit length of stay (ICU LOS), and the outcome are presented in Table 3. In the IHD group, two cases of filter clotting, two cases of severe hypotension, and one episode of rebound of metabolic acidosis after termination of dialysis due to set clotting occurred. The most common complications during the treatment were delirium tremens ( $n = 3$ ) and bleeding due to thrombocytopenia or heparinization ( $n = 3$ ). Other complications included pulmonary embolism, pneumonia, sepsis, and thrombophlebitis (all  $n = 1$ ).

Among the patients treated with CRRT, one episode of rebound of metabolic acidosis after termination of CVVHD due to filter clotting occurred. Other complications seen during the treatment were pneumonia ( $n = 8$ ), delirium tremens ( $n = 6$ ), sepsis ( $n = 4$ ), and bleeding due to heparinization ( $n = 2$ ). All the patients with delirium tremens had a history of chronic alcohol abuse and the complication developed after discontinuation of ethanol administration. Finally, elevation of amylase enzyme, paresis of abducens nerve, sepsis, and anasarca were also seen (all  $n = 1$ ).

A clinical follow-up examination was conducted in the survivors of poisoning three to eight months and two years after discharge from hospital (Fig. 2). In the survivors lost to follow-up, the information on the outcome

and sequelae of poisoning was extracted from the discharge reports. Visual sequelae (VS), central nervous system sequelae (CS), or both VS and CS sequelae were present in 46% of survivors treated with ECTR.

A significant association was found between the mortality rate and the mode of enhanced elimination ( $p = 0.008$ ). Concerning the prevalence of visual and CNS sequelae of poisoning, an association was found with arterial blood pH, creatinine, glucose (all  $p < 0.001$ ), and the mode of enhanced elimination ( $<0.001$ ). Further, significant association was present between the prevalence of sequelae and GCS ( $p < 0.001$ ). No association was found between the treatment outcome and age, sex, serum methanol, formate, time to presentation and time to start of hemodialysis, type of antidote administered, and folate therapy (all  $p > 0.05$ ).

The results of univariate and multivariate logistic regression analysis of impact of different parameters including hemodialysis modality on the treatment outcome (death or survival with visual and/or CNS sequelae of poisoning) are presented in Tables 4 and 5. After adjustment for arterial blood pH on admission, the impact of ECTR modality on both mortality and survival with health sequelae of poisoning was not significant. The same result was received after adjustment for GCS on admission (all  $p > 0.05$ ).

**Table 1** Baseline characteristics and laboratory data on admission in the groups of patients treated with different dialysis modalities, IHD versus CRRT ( $n = 81$ ; means with 95%CI)

Group of patients	Age, years	S-MetOH, mmol/L (g/L)	S-EtOH, mmol/L (g/L)	S-Formate, mmol/L (g/L)	S-Lactate, mmol/L (g/L)	Arterial blood pH	pCO <sub>2</sub> , kPa	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L (g/L)	BD, mmol/L	Creatinine, $\mu$ mol/L (mg/L)	Glucose, mmol/L (g/L)	Time to presentation, hours
IHD ( $n = 41$ ; 9F)	50.4 $\pm$ 4.2	40.9 $\pm$ 10.9 1.31 $\pm$ 0.35	9.8 $\pm$ 6.3 0.45 $\pm$ 0.29	13.3 $\pm$ 3.0 0.59 $\pm$ 0.14	4.4 $\pm$ 1.6 0.39 $\pm$ 0.14	7.17 $\pm$ 0.07	4.5 $\pm$ 1.8	11.3 $\pm$ 2.2 (0.67 $\pm$ 0.13)	-16.5 $\pm$ 3.2	93.3 $\pm$ 9.5 (10.5 $\pm$ 1.1)	8.5 $\pm$ 1.2 (1.53 $\pm$ 0.22)	41 $\pm$ 7
CRRT ( $n = 40$ ; 8F)	51.5 $\pm$ 4.2	58.3 $\pm$ 16.5 1.87 $\pm$ 0.53	4.8 $\pm$ 5.2 0.22 $\pm$ 0.24	15.9 $\pm$ 3.0 0.68 $\pm$ 0.14	7.1 $\pm$ 1.7 0.63 $\pm$ 0.15	6.96 $\pm$ 0.08	4.1 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 2.0 (0.49 $\pm$ 0.12)	-21.7 $\pm$ 4.2	110.0 $\pm$ 13.0 (12.44 $\pm$ 0.34)	11.2 $\pm$ 1.8 (1.98 $\pm$ 0.32)	36 $\pm$ 6
Total ( $n = 81$ ; 17F)	50.9 $\pm$ 2.9	49.6 $\pm$ 10.0 (1.59 $\pm$ 0.32)	7.2 $\pm$ 4.1 (0.33 $\pm$ 0.19)	14.5 $\pm$ 2.1 (0.63 $\pm$ 0.09)	5.9 $\pm$ 1.2 (0.53 $\pm$ 0.11)	7.06 $\pm$ 0.06	4.3 $\pm$ 0.9	9.6 $\pm$ 1.5 (0.59 $\pm$ 0.09)	-19.1 $\pm$ 2.6	101.7 $\pm$ 8.1 (11.43 $\pm$ 0.92)	9.8 $\pm$ 1.1 (1.77 $\pm$ 0.20)	39 $\pm$ 5
P <sub>IHD/CRRT</sub>	0.724	0.079	0.230	0.208	0.024	<0.001	0.609	0.024	0.048	0.042	0.012	0.274

Italic text indicates statistically significant result at  $p < 0.05$ 

IHD intermittent hemodialysis, CRRT continuous renal replacement therapy, F females, S serum, BD base deficit, MetOH methanol, EtOH ethanol



**Table 2 Clinical parameters on admission in the groups of patients treated with different dialysis modalities, IHD versus CRRT ( $n = 81$ ; means with 95%CI)**

Group of patients	MAP, mmHg (kPa)	GCS	Coma, $n$ (%)	RR, min	MV, $n$ (%)	HR, min	Vasopressors/ inotropes	VD, $n$ (%)	D, $n$ (%)	GI, $n$ (%)	CA and RA, $n$ (%)	Alcoholism, $n$ (%)
IHD ( $n = 41$ ; 9F)	106.1 $\pm$ 6.0 (14.15 $\pm$ 0.80)	13 $\pm$ 2	8 (20%)	19 $\pm$ 1	9 (22%)	87 $\pm$ 5	6 (15%)	17 (41%)	11 (27%)	21 (51%)	2 (5%)	19 (46%)
CRRT ( $n = 40$ ; 8F)	96.0 $\pm$ 7.1 (12.80 $\pm$ 0.95)	8 $\pm$ 2	25 (63%)	20 $\pm$ 2	28 (70%)	96 $\pm$ 7	23 (58%)	22 (55%)	22 (55%)	23 (58%)	5 (13%)	20 (50%)
Total ( $n = 81$ ; 17F)	101.1 $\pm$ 4.9 (13.48 $\pm$ 0.65)	10 $\pm$ 1	33 (41%)	19 $\pm$ 1	37 (46%)	92 $\pm$ 4	29 (36%)	39 (48%)	33 (41%)	44 (54%)	7 (9%)	39 (48%)
$P_{IHD/CRRT}$	0.026	<0.001	<0.001	0.257	<0.001	0.041	<0.001	0.223	0.010	0.570	0.222	0.742

*Italic text indicates statistically significant result at  $p < 0.05$*

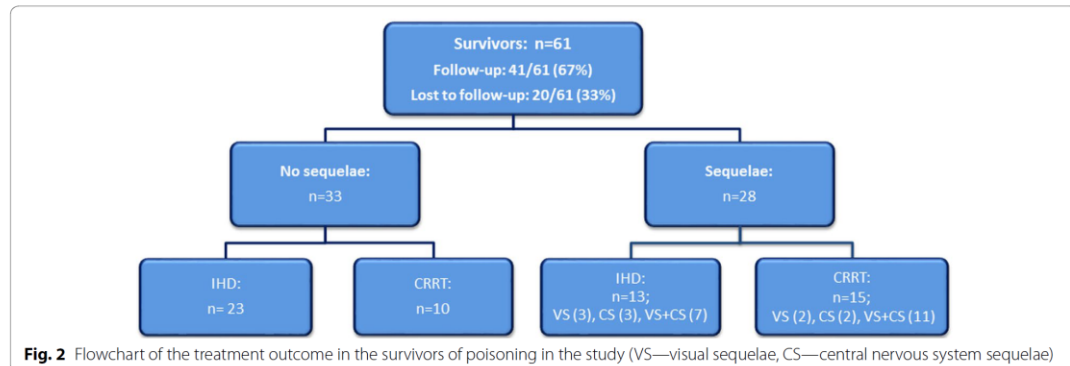
*IHD* intermittent hemodialysis, *CRRT* continuous renal replacement therapy, *coma* = GCS < 8, *GCS* Glasgow Coma Scale, *VD* visual disturbances, *D* dyspnea, *GI* gastrointestinal symptoms, *HR* heart rate, *CA* cardiac arrest, *RA* respiratory arrest, *RR* respiratory rate, *MAP* mean arterial pressure, *MV* mechanical ventilation

**Table 3 Treatment provided and outcome in the groups of patients treated with different dialysis modalities, IHD versus CRRT (n = 81)**

Group of patients	Treatment given					Complications and outcome				
	Ethanol, n (%)	Fomepizole, n (%)	Alkalinization, n (%)	HD start, hours	HD duration, hours	Folate therapy, n (%)	Complications, n (%)	ICU LOS, days	Survivors without sequelae	Died, n (%)
IHD (n = 41; 9F)	28 (68%)	13 (32%)	24 (59%)	2.5 ± 0.6	9.1 ± 2.4	31 (76%)	11 (27%)	4 (1–16)	23 (56%)	13 (32%)
CRRT (n = 40; 8F)	27 (68%)	12 (30%)	33 (83%)	3.5 ± 0.9	45.7 ± 9.7	34 (86%)	13 (33%)	4 (1–22)	10 (25%)	15 (37.5%)
Total (n = 81)	55 (68%)	25 (31%)	57 (70%)	3.0 ± 0.6	25.8 ± 6.3	65 (80%)	25 (31%)	4 (1–22)	33 (40%)	28 (35%)
P <sub>IHD/CRRT</sub>	0.939	0.868	0.018	0.084	<0.001	0.289	0.576	0.703	0.004	0.584

*Italic text indicates statistically significant result at p < 0.05*

*IHD* intermittent hemodialysis, *CRRT* continuous renal replacement therapy, *HD start*—time from hospital admission to ECTR initiation, *HD duration*—the total duration of RRT sessions (incorporates both single and multiple sessions of IHD), *ICU LOS*—ICU length of stay (median with range)



**Table 4** Univariate logistic regression analysis of impact of different parameters including hemodialysis modality (IHD vs. CRRT) on mortality and survival with sequelae in the patients with acute methanol poisoning ( $n = 81$ )

Variable	Outcome							
	Mortality				Survival with long-term visual/CNS sequelae			
	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
HD modality (IHD vs. CRRT)	0.231	0.075–0.719	0.011	0.127	0.261	0.101–0.671	0.005	0.131
Arterial blood pH	0.002	0.000–0.038	<0.001	0.419	0.000	0.000–0.010	<0.001	0.546
GCS	0.756	0.663–0.862	<0.001	0.412	0.768	0.679–0.868	<0.001	0.384
S-creatinine	1.027	1.011–1.043	0.001	0.229	1.041	1.019–1.064	<0.001	0.323
S-glucose	1.179	1.059–1.312	0.003	0.174	1.164	1.034–1.310	0.012	0.128
S-EtOH	0.948	0.813–1.106	0.498	0.331	0.999	0.998–1.000	0.042	0.123

The alpha level used in the univariate analysis is  $\alpha = 0.05$

Italic values indicate statistically significant result at  $p < 0.05$

OR odds ratio, CI confidence interval, HD modality—hemodialysis modality, arterial blood pH—arterial blood pH on admission, GCS Glasgow Coma Scale on admission, S serum, EtOH ethanol

**Table 5** Multivariate logistic regression analysis of hemodialysis modality impact on outcomes adjusted for a) arterial blood pH and b) GCS in the patients with acute methanol poisoning ( $n = 81$ )

Variable	Outcome							
	Mortality				Survival with long-term visual/CNS sequelae			
	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	OR	(95% CI)	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
a)				0.427				0.551
HD modality (IHD vs. CRRT)	0.589	0.150–2.318	0.449		0.637	0.181–2.239	0.482	
Arterial blood pH	0.003	0.000–0.062	<0.001		0.000	0.000–0.015	<0.001	
b)				0.400				0.391
HD modality (IHD vs. CRRT)	0.585	0.151–2.265	0.438		0.632	0.201–1.988	0.433	
GCS	0.786	0.669–0.880	<0.001		0.783	0.687–0.891	<0.001	

The alpha level used in the univariate analysis is  $\alpha = 0.05$

Italic values indicate statistically significant result at  $p < 0.05$

OR odds ratio, CI confidence interval, HD modality—hemodialysis modality, arterial blood pH—arterial blood pH on admission, GCS Glasgow Coma Scale on admission, S serum, EtOH ethanol

## Discussion

In spite of the faster correction of the acidosis [26] and the quicker removal of the toxic metabolite in IHD as compared to CRRT [25], we did not find significant differences in the treatment outcomes between the two groups after adjusting for the degree of acidemia and the severity of poisoning on admission. We found no difference in clinical effectiveness between the two modalities of ECTR regarding mortality rate, rate of survival with long-term visual and/or CNS sequelae. Likewise, there are no clinical data supporting the superiority in the existing literature, despite the consensus recommending IHD as the modality of choice in acute methanol poisoning [27].

There is a variety of reasons why randomized clinical trials (RCT) comparing the effectiveness of different modalities of enhanced elimination are difficult to perform, including infrequent poisonings, often lack of availability of dialysis equipment where the large outbreaks occur, obvious ethical concerns, and so on [4]. Also, most of the outbreaks are limited in size and time, making the planning of a RCT a challenging task. Further, due to the lack of follow-up with a thorough clinical examination in general and in particular with more advanced diagnostic methods (such as MRI, OCT, and VEP), an underestimation of long-term health sequelae is likely [29, 30].

The poor outcome in methanol poisonings is primarily associated with the late diagnosis and delayed initiation of treatment. However, the rate of elimination of the toxic formate and correction of acidemia can theoretically play an important role in survival without long-term visual and CNS sequelae: IHD is superior to CRRT as regards to the elimination rate of methanol and formate, as well as time to correction of acidemia [23–26]. In addition, if CRRT is the only treatment available, elimination increases with increased blood and dialysate flow rates [25]. The formate anion is neurotoxic and given the statistically significant difference of serum creatinine concentration on admission and presumably the degree of acute kidney injury and glomerular filtration rate between the two groups, the endogenous formate clearance could potentially be lower in CRRT group than the mean half-life of 2.6 h shown by Hovda et al. [36]. Also, since there are no direct toxic effect on the kidneys *per se* like that seen in ethylene glycol, increased creatinine is likely rather a sign of more compromised circulation due to a more severe state of poisoning.

In our previously published study, we analyzed the prevalence and predisposing factors of brain damage and hemorrhages in survivors of acute methanol poisoning [15, 37, 38]. This group included 34 patients treated with RRT from the present study. The coagulation parameters and systemic anticoagulation were similar between IHD and CRRT groups. In 15 patients, brain hemorrhages were detected and nine patients had non-hemorrhagic

brain lesions. No association between brain hemorrhages and systemic anticoagulation during dialysis was found: Brain hemorrhages might occur in severely poisoned patients treated without systemic anticoagulation, whereas treatment with high doses of heparin might not lead to brain hemorrhages [15].

The patients in the CRRT group were significantly more severely poisoned as regards to their consciousness, the degree of metabolic acidosis, the need for ventilator support and vasopressors/inotropes as compared to the IHD group. There were no differences in age, circumstances of poisoning, time to presentation, or start of hemodialysis. Thus, despite the fact that there were significantly more patients surviving without sequelae in the IHD group, the significance disappeared when the degree of acidemia and severity of poisoning was accounted for. This may imply two possible explanations: (1) The severity of the metabolic acidosis and the state of consciousness on admission are so important prognostic parameter of poor outcome that all other variables including the modality of enhanced elimination will remain second-rate to this or (2) the actual removal of the toxic metabolite and correcting of acidemia *per se* is more important than the time needed to correction.

Comparison of clinical effectiveness of two treatment modalities would be incomplete without the analysis of costs. In our previous study, the hospital costs in the patients treated with IHD were 5400 (IQR 1520–6910) versus 12,410 (IQR 5380–16,960) euros in the patients with CRRT. Therefore, IHD group had the trend to the lower total hospital costs. The difference between the total hospital costs of treatment with two modalities of RRT was on the border of significance (OR 0.70; 0.60–0.99 95% CI;  $p = 0.047$ ) when adjusted for the severity of poisoning [39].

The next important issue is the possibility of hospital costs reduction by application of RRT in less severely poisoned patients (e.g., by shortening the duration of hospitalization). In the same study, we have found that the median total hospital costs in the patients treated without RRT were 1450 (IQR 650–2020) euros only, and after adjustment for the severity of poisoning, the total hospital costs were significantly lower in the patients treated without RRT than in the patients treated with any modality of RRT (OR 2.00; 1.40–3.00 95% CI;  $p < 0.001$  for CRRT vs. no RRT; and OR 1.50; 1.10–2.10 95% CI;  $p = 0.015$  for IHD vs. no RRT). Therefore, no cost reduction but rather an increase in total hospital costs was found if RRT modalities were applied in less severely poisoned patients [39].

Hemodynamic status is the most important decision factor for which RRT modality to use and the availability of RRT modalities during mass poisoning outbreak are the second determinant. Our data suggest that if a



patient is hemodynamically unstable, CRRT is clearly indicated, thus no rationale for applying IHD “regardless of costs” and despite serious acute risks. If a patient is hemodynamically stable and both CRRT and IHD equipment is available in the medical facility, IHD would be the modality of choice from a kinetics point of view (elimination and acidemia correction rates), as well as hospital costs. Finally, if a patient is hemodynamically stable and IHD equipment is not available (e.g., in smaller medical facilities or due to high number of admitted patients), there is no rationale in transferring the patient to a larger medical facility with IHD equipment (due to the risk of deterioration during transportation and delayed hospital treatment) if CRRT is available without delay.

This study has several limitations, the most important one being lack of randomization. The study was not designed as a randomized trial, because the choice of the method of enhanced elimination in each case was conditioned by different factors, including the availability of dialyzing equipment in the different local hospitals, giving the possibility of inherent bias.

The numbers of the patients in both groups were relatively small, and most of the patients in both groups were severely poisoned “late presenters” (patients admitted to hospital later than 12 h after stop of toxic spirit ingestion). Twenty survivors were lost to follow-up and missing data were imputed using the last observation before discharge. The assumption that visual and neurological sequelae do not change in these patients during follow-up may not be appropriate; therefore, missing follow-up data present another limitation to the study. Further, the study was not controlled with regard to the treatment modalities. However, the present groups of patients treated with different modes of enhanced elimination represent the largest number of patients described in the literature of methanol poisonings treated with dialysis. They did not differ in age, time to presentation and diagnosis, most laboratory data, clinical signs on admission, or treatment provided.

## Conclusions

Apparently, more patients in our study seemed to survive without sequelae and less patients died when intermittent hemodialysis was being used as compared to continuous modalities. However, no differences in outcome were found when correcting for the severity of the poisoning (as primarily defined by the degree of metabolic acidosis). This can be attributed to the relative importance of the acidemia on prognosis. Even if removal of the toxic metabolites and correction of acidemia as soon as possible appear important, using whatever mode of dialysis available seems adequate, and the mode of dialysis should otherwise be chosen based on the circulatory status of the patient.

## Abbreviations

AACT/EAPCCT: American Association of Clinical Toxicology/European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists; AG: Anion gap; CNS: Central nervous system; CRRT: Continuous renal replacement therapy; CS: Central nervous system sequelae; CT: Computer tomography; ECTR: Extracorporeal treatment; EDD: Extended daily dialysis; GCS: Glasgow Coma Scale; ICU LOS: Intensive care unit length of stay; IHD: Intermittent hemodialysis; MRI: Magnetic resonance imaging; NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide; OCT: Optical coherence tomography; OG: Osmolal gap; RCT: Randomized clinical trials; TIC: Toxicological Information Center; VEP: Visual evoked potentials; VS: Visual sequelae.

## Authors' contributions

SZ, JR, ON, KK collected the clinical information and drafted the manuscript. They critically reviewed the manuscript draft. DP, KEH critically reviewed the manuscript draft. TN, MK participated in the design of study, statistical analysis and interpretation of the data and drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Author details

<sup>1</sup> Department of Occupational Medicine, Toxicological Information Center, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic. <sup>2</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic. <sup>3</sup> Department of Biomimetic Electrochemistry, J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry of CAS, v.v.i, Prague, Czech Republic. <sup>4</sup> Institute of Biophysics and Informatics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic. <sup>5</sup> The Norwegian CBRNE Centre of Medicine, Department of Acute Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.

## Acknowledgements

This study was supported by Ministry of Health of the Czech Republic, Grants No. 16-27075A (AZV) and 44/17 RPZP, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague projects PROGRES Q25/1LF and Q29/1LF.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Availability of data and materials

All data are presented within the manuscript or in the supplementary material.

## Ethics approval and consent to participate

Written informed consent for enrollment was obtained from all patients or their authorized legal representative. Scientific and ethical approval of the study protocol was provided by the General University Hospital Ethics Committee in Prague, Czech Republic. The study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 20 February 2017 Accepted: 10 July 2017

Published online: 20 July 2017

## References

- Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med*. 2005;258:181-90.
- Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol*. 2007;45:152-7.
- Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, Saberinia A, Nasehi AA, Asl HM, Memaryan N. Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health*. 2015;37:354-9.

4. Rostrum M, Edwards JK, Abukalish M, Ezzabi M, Some D, Ritter H, et al. The methanol poisoning outbreaks in Libya 2013 and Kenya 2014. *PLoS ONE*. 2016;11:e0152676.
5. Hovda KE, McMartin KE, Jacobsen D. Methanol and formaldehyde poisoning. In: *Critical care toxicology*. Second Edition. Brent J, Megarbane B, Palmer R, Hatten B, Burkhardt K (Eds). New York, Springer Publishing, 2017, Online Early.
6. Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med*. 2005;31:189–95.
7. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for toxic alcohol poisoning. *Brit J Pharmacol*. 2016;81:505–15.
8. Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic-acid toxicity—biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol*. 1991;69:157–63.
9. Sejersted OM, Jacobsen D, Ovrebø S, Jansen H. Formate concentrations in plasma from patients poisoned with methanol. *Acta Med Scand*. 1983;213:105–10.
10. Zakharov S, Nurieva O, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, Pelcova D. Acute methanol poisonings: folates administration and visual sequelae. *J Appl Biomed*. 2014;12:309–16.
11. Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, Michalec J, Vaneckova M, Seidl Z, et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol N*. 2014;77(110):320–5.
12. Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, Salek T, Komarc M, Pelcova D. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:445–51.
13. Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Navratil T, Pelcova D. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem*. 2016;147:251–61.
14. Nurieva O, Kotikova K, Urban P, Pelcova D, Petrik V, Navratil T, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem*. 2016;147:239–49.
15. Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T, et al. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119:228–38.
16. Coulter CV, Farquhar SE, McSherry CM, Isbister GK, Duffull SB. Methanol and ethylene glycol acute poisonings—predictors of mortality. *Clin Toxicol*. 2011;49:900–6.
17. Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, Brahmi N, Afshari R, Sandvik L, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes—a multicenter study. *Clin Toxicol*. 2012;50:823–31.
18. Liu JJ, Daya MR, Carrasquillo O, Kales SN. Prognostic factors in patients with methanol poisoning. *J Toxicol-Clin Toxicol*. 1998;36:175–81.
19. Hubacek JA, Pelcova D, Seidl Z, Vaneckova M, Klempir J, Ruzicka E, et al. Rare alleles within the CYP2E1 (MEOS system) could be associated with better short-term health outcome after acute methanol poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116:168–72.
20. Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:695–701.
21. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int*. 2010;14:158–67.
22. Chebrolu SB, Hariman A, Eggert CH, Patel S, Kjellstrand CM, Ing TS. Phosphorus-enriched hemodialysis for the treatment of patients with severe methanol intoxication. *Int J Artif Organs*. 2005;28:270–4.
23. Peces R, Alvarez R. Effectiveness of hemodialysis with high-flux polysulfone membrane in the treatment of life-threatening methanol intoxication. *Nephron*. 2002;90:216–8.
24. Kan G, Jenkins I, Rangan G, Woodroffe A, Rhodes H, Joyce D. Continuous haemodiafiltration compared with intermittent haemodialysis in the treatment of methanol poisoning. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2665–7.
25. Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Kurcova I, Komzak O, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int*. 2014;86:199–207.
26. Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Latta J, Pizar M, et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*. 2017;55:123–32.
27. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, MacLaren R, Gosselin S, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015;43:461–72.
28. Zakharov S, Pelcova D, Urban P, Navratil T, Diblík P, Kuthan P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol*. 2014;52:1013–24.
29. Zakharov S, Pelcova D, Diblík P, Urban P, Kuthan P, Nurieva O, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol*. 2015;53:884–92.
30. Urban P, Zakharov S, Diblík P, Pelcova D, Ridzon P. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *IJOMEH*. 2016;29:471–8.
31. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdicek O, Brozova H, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuroendocrinol Lett*. 2015;36:737–44.
32. Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, Ruzicka E, Bezdicek O, Brozova H, et al. Methanol intoxication on magnetic resonance imaging—case reports. *Cesk Slov Neurol N*. 2014;77(110):235–9.
33. Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012–2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158:641–9.
34. Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol*. 2015;53:797–806.
35. Zakharov S, Navratil T, Salek T, Kurcova I, Pelcova D. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:666–76.
36. Hovda KE, Andersson KS, Urdal P, Jacobsen D. Methanol and formate kinetics during treatment with fomepizole. *Clin Toxicol*. 2005;43:221–7.
37. Zakharov S, Kotikova K, Nurieva O, Hlusicka J, Kacer P, Urban P, et al. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*. 2017;55:249–59.
38. Bezdicek O, Michalec J, Vaneckova M, Klempir J, Liskova I, Seidl Z, et al. Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol*. 2017;59:27–35.
39. Rulisek J, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelcova D, Belohlavek J, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care*. 2017;39:190–8.

**Submit your manuscript to a SpringerOpen<sup>®</sup> journal and benefit from:**

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](http://springeropen.com)



## Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning

Sergey Zakharov, Daniela Pelclova, Tomas Navratil, Jaromir Belacek, Jiri Latta, Michal Pizar, Jan Rulisek, Jiri Leps, Pavel Zidek, Cyril Kucera, Robert Bocek, Miroslav Mazur, Zdenek Belik, Josef Chalupa, Viktor Talafa, Kamil Kodras, Daniel Nalos, Ctirad Sedlak, Michal Senkyrik, Jan Smid, Tomas Salek, Darren M. Roberts & Knut Erik Hovda

To cite this article: Sergey Zakharov, Daniela Pelclova, Tomas Navratil, Jaromir Belacek, Jiri Latta, Michal Pizar, Jan Rulisek, Jiri Leps, Pavel Zidek, Cyril Kucera, Robert Bocek, Miroslav Mazur, Zdenek Belik, Josef Chalupa, Viktor Talafa, Kamil Kodras, Daniel Nalos, Ctirad Sedlak, Michal Senkyrik, Jan Smid, Tomas Salek, Darren M. Roberts & Knut Erik Hovda (2016): Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning, *Clinical Toxicology*, DOI: [10.1080/15563650.2016.1250901](https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1250901)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1250901>



© 2016 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Published online: 07 Nov 2016.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 144



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ictx20>



## Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning

Sergey Zakharov<sup>a</sup>, Daniela Pelclova<sup>a</sup>, Tomas Navratil<sup>a,b,c</sup>, Jaromir Belacek<sup>d</sup>, Jiri Latta<sup>e</sup>, Michal Pisar<sup>e</sup>, Jan Rulisek<sup>f</sup>, Jiri Leps<sup>g</sup>, Pavel Zidek<sup>h</sup>, Cyril Kucera<sup>i</sup>, Robert Bocek<sup>j</sup>, Miroslav Mazur<sup>k</sup>, Zdenek Belik<sup>k</sup>, Josef Chalupa<sup>l</sup>, Viktor Talafa<sup>m</sup>, Kamil Kodras<sup>n</sup>, Daniel Nalos<sup>o</sup>, Ctirad Sedlak<sup>p</sup>, Michal Senkyrik<sup>q</sup>, Jan Smid<sup>r</sup>, Tomas Salek<sup>s</sup>, Darren M. Roberts<sup>t</sup> and Knut Erik Hovda<sup>u</sup>

<sup>a</sup>Department of Occupational Medicine, First Faculty of Medicine, Toxicological Information Centre, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>First Faculty of Medicine, Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>c</sup>J. Heyrovský Institute of Physical Chemistry of the AS CR, v.v.i, Prague, Czech Republic; <sup>d</sup>First Faculty of Medicine, Institute of Biophysics and Informatics, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Department of Internal Medicine, Tomas Bata Regional Hospital, Zlin, Czech Republic; <sup>f</sup>Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Medicine, General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>g</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Znojmo City Hospital, Znojmo, Czech Republic; <sup>h</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Benešov City Hospital, Benešov, Czech Republic; <sup>i</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Ostrava City Hospital, Ostrava, Czech Republic; <sup>j</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Medicine, Havířov Hospital, Havířov, Czech Republic; <sup>k</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Medicine, Karvina-Raj Hospital, Orlova, Czech Republic; <sup>l</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Frydek-Místek City Hospital, Frydek-Místek, Czech Republic; <sup>m</sup>Department of Internal Medicine, Frydek-Místek City Hospital, Frydek-Místek, Czech Republic; <sup>n</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Kladno City Hospital, Kladno, Czech Republic; <sup>o</sup>Department of Anesthesiology and Resuscitation, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic; <sup>p</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic; <sup>q</sup>Department of Internal Medicine, Faculty Hospital Brno, Brno, Czech Republic; <sup>r</sup>Department of Internal Medicine, Ostrava City Hospital, Ostrava, Czech Republic; <sup>s</sup>Department of Clinical Biochemistry, Tomas Bata Regional Hospital, Zlin, Czech Republic; <sup>t</sup>Medical School, Australian National University, Canberra, Australia; <sup>u</sup>Department of Acute Medicine, The Norwegian CBRN Centre of Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

### ABSTRACT

**Context:** Acidemia is a marker of prognosis in methanol poisoning, as well as compounding formate-induced cytotoxicity. Prompt correction of acidemia is a key treatment of methanol toxicity and methods to optimize this are poorly defined.

**Objective:** We studied the efficiency of acidemia correction by intermittent hemodialysis (IHD) and continuous renal replacement therapy (CRRT) in a mass outbreak of methanol poisoning.

**Methods:** The study was designed as observational cohort study. The mean time for an increase of 1 mmol/L  $\text{HCO}_3^-$ , 0.01 unit arterial blood pH, and the total time for correction of  $\text{HCO}_3^-$  were determined in IHD- and CRRT-treated patients.

**Results:** Data were obtained from 18 patients treated with IHD and 13 patients treated with CRRT. At baseline, CRRT group was more acidemic than IHD group (mean arterial pH  $6.79 \pm 0.10$  versus  $7.05 \pm 0.10$ ;  $p = 0.001$ ). No association was found between the rate of acidemia correction and age, weight, serum methanol, lactate, formate, and glucose on admission. The time to  $\text{HCO}_3^-$  correction correlated with arterial blood pH ( $r = -0.511$ ;  $p = 0.003$ ) and creatinine ( $r = 0.415$ ;  $p = 0.020$ ). There was association between the time to  $\text{HCO}_3^-$  correction and dialysate/effluent and blood flow rates ( $r = -0.738$ ;  $p < 0.001$  and  $r = -0.602$ ;  $p < 0.001$ , correspondingly).

The mean time for  $\text{HCO}_3^-$  to increase by 1 mmol/L was  $12 \pm 2$  min for IHD versus  $34 \pm 8$  min for CRRT ( $p < 0.001$ ), and the mean time for arterial blood pH to increase 0.01 was  $7 \pm 1$  mins for IHD versus  $11 \pm 4$  min for CRRT ( $p = 0.024$ ). The mean increase in  $\text{HCO}_3^-$  was  $5.67 \pm 0.90$  mmol/L/h for IHD versus  $2.17 \pm 0.74$  mmol/L/h for CRRT ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Our study supports the superiority of IHD over CRRT in terms of the rate of acidemia correction.

### ARTICLE HISTORY

Received 29 July 2016  
Revised 15 October 2016  
Accepted 16 October 2016  
Published online 3 November 2016

### KEYWORDS

Acidemia; continuous venovenous hemodialysis; extended daily hemodialysis; intermittent hemodialysis; metabolic acidosis; methanol poisoning

**CONTACT** Sergey Zakharov  Sergey.Zakharov@vfn.cz 

© 2016 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

## Introduction

### Background

Severity of metabolic acidosis on admission is an important prognostic parameter in acute methanol poisoning.[1–3] There is a strong correlation between admission arterial blood pH and mortality, as well as the probability of long-term visual and central nervous system (CNS) sequelae of poisoning in survivors.[4–7] In methanol poisoning, acidosis is caused primarily by metabolism of methanol to formate, and saturation of folate-dependent detoxification of formate results in accumulation of formic acid in blood serum.[8,9]

Patients who die generally have serum formate concentration higher than 12 mmol/L and severe lactacidemia.[10,11] Therefore, given that acidemia has a central role in propagating methanol toxicity, timely and adequate correction of acidemia is crucial for the successful treatment of acute methanol poisoning.

### Importance

The role of extracorporeal treatments (ECTRs) in the management of methanol poisoning is well established,[12–15] although there is ongoing discussion regarding indications.[16,17] ECTRs effectively eliminate both methanol and formate.[13–15] According to the current recommendations for ECTR, intermittent hemodialysis (IHD) is the modality of choice in the management of acute methanol poisoning based on a much higher methanol clearance, a greater formate clearance, a lower cost and a higher availability of IHD over continuous renal replacement therapy (CRRT).[15]

There are limited data in the literature regarding the relative rates of correction of acidemia following inhibition of alcohol dehydrogenase (ADH) with ethanol or fomepizole. Studies comparing the efficiency of different ECTRs for the correction of acidemia in acute methanol poisoning are non-existent, but case reports note that it may be delayed with CRRT.[15]

More data regarding the efficiency of ECTRs is likely to inform decisions regarding which patients should receive which ECTR. This is particularly important when resources are limited, for example approximately 80% of all dialysis sessions in 2006 were performed in the developed world,[18] whereas the majority of methanol poisoning outbreaks occur in underdeveloped countries where resources are scarce. Therefore, a thorough evaluation of the efficiency and limitations of the various modalities of ECTR on correction of acidemia in acute methanol poisoning is warranted.

### Aim of the study

During an outbreak of methanol poisoning in the Czech Republic in 2012,[19–29] we compared the efficiency of ECTRs for correction of acidemia in relation to the severity of poisoning and burden of formate toxicity. The epidemiological description of the outbreak has been presented elsewhere.[3]

## Materials and methods

### Patients and procedures

The study was designed as an observational cohort study. The hemodialysis modality, type of antidote, and other treatments were selected by clinicians on the basis of clinical status and availability. A total of 137 cases of methanol poisoning occurred between the 3rd of September 2012 and 31st of August 2014, most of the poisonings (121) occurred in 2012; 106 patients were treated in hospitals. A detailed history of methanol exposure, onset, and dynamics of ocular and systemic toxicity was obtained in a prospective manner directly from the patients or from relatives of critically ill patients upon admission. Detailed neurological and ophthalmological examinations were performed during hospitalization and on discharge.

Laboratory analyses were performed on admission to hospital and the patients with an established diagnosis of methanol poisoning were identified. Diagnosis was established when (i) known history of recent ingestion of illicit spirits and serum methanol was higher than 6.2 mmol/L (20 mg/dL), or (ii) history/clinical suspicion of methanol poisoning, and serum methanol was above the limit of detection (1.9 mmol/L, or 6 mg/dL) with at least two of the following: pH < 7.3, serum bicarbonate < 20 mmol/L, or anion gap (AG)  $\geq$  20 mmol/L.

### Treatment

All patients were treated in accordance with AACT/EAPCCT practice guidelines on the treatment of methanol poisoning.[12] NaHCO<sub>3</sub> 8.4% solution was given intravenously as a buffer to the patients with metabolic acidosis. Ethanol was administered intravenously as 10% solution according to the following scheme: the loading dose of approximately 7.5–8.0 ml/kg during 1 h, followed by the maintenance dose 1.0–2.0 ml/kg/h or 2.5–3.0 ml/kg/h during hemodialysis. If ethanol was administered per os, 0.7–1.0 ml/kg/h of 20% solution was generally applied in boluses every 3 h.[24,30] The dose of oral ethanol was calculated based on average pharmacokinetic values presented in AACT/EAPCCT practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. Standard maintenance dose for ethanol abusers is 0.46 ml/kg/h of 43% oral solution.[12] To ensure better tolerance of oral solution, we diluted it to 20% solution with appropriate increase of the volume: 0.46 ml/kg/h of 43% solution are 0.99 ml/kg/h of 20% solution. As long as in conscious patients oral ethanol solution cannot be administered continuously, it was applied in boluses. For 70 kg patient, one-hour bolus made 69.3 ml of 20% solution. From practical point of view based on the frequency of serum ethanol measurements and optimal workload distribution of medical personnel, 3-h boluses were applied with approximately 200 ml of 20% solution. In these cases, the intravenous administration of ethanol was followed by oral administration after the patients had been dialyzed, until the serum methanol level was below 6.2 mmol/L (20 mg/dL) and the metabolic acidosis was corrected. The solutions of ethanol for intravenous and oral administration

were diluted and sterilized by inpatient pharmacy solutions department from the manufactured 96% solution of medicinal ethanol. Fomepizole (Fomepizole EUSA, EUSA Pharma, France) was given as a bolus dose of 15 mg/kg i.v. diluted in isotonic saline, followed by 10 mg/kg every 12 h (every 4 h during hemodialysis).

ECTR was performed if the patients met any of the following criteria: serum methanol higher than 15.6 mmol/L (50 mg/dL), metabolic acidosis with a pH <7.30, or visual disturbances.<sup>[12]</sup> The mode of ECTR-IHD, extended daily dialysis (EDD), or CRRT – was based on several factors, such as the hemodynamic stability of the patient on admission, the severity of poisoning, and the availability of dialysis equipment. Taking into account the relatively small number of patients with EDD, we combined the patients treated with EDD and IHD in one group for further analysis, given the closer resemblance between EDD and IHD, compared to EDD and CRRT. Excluding the EDD from the analysis did not change the results.

In all 31 cases, a dialysate solution with bicarbonate was applied (BIC 315, BIC 322, and Braun SW139A with 32.6 mmol/L of bicarbonate concentration in the IHD group, and MEDISOL Bi0, Bi4, and ACCUSOL with 40.0 and 35.0 mmol/L of bicarbonate concentration, correspondingly, in the CRRT group). Folate (folinic acid or folic acid) was administered to substitute the endogenous pool of folate.

### Laboratory investigations

Arterial blood gases were analyzed on admission, before the start of dialysis, during the dialysis sessions, and until full correction of acidemia, at the end of dialysis sessions, and each 2–4 h during the next eight hours after the dialysis session.

Venous blood for methanol, ethanol, and formate analysis were obtained on admission, at the start of hemodialysis, each 2–4 h during the dialysis session, and at the end of dialysis. The stated parameters of CRRT were maintained during the observation time. Blood samples were spun, serum separated and frozen until analyses.

### Calculations and data analysis

The laboratory and clinical data were compared using two-sample assuming unequal variances (equal means), two-sample t-test for variances, bias test, and two-sample Kolmogorov–Smirnov test. The normality of data distribution was characterized using skewness and kurtosis tests. Data are expressed as arithmetic means with confidence interval (significance level  $\alpha = 0.05$ ). Pearson's and Spearman's rank correlation, exploratory factor analysis, and Chi-square tests were used to analyze the associations between the following variables: demographic parameters of the patients (age, gender, and weight), laboratory parameters on admission (serum methanol, ethanol, formate, lactate, glucose, creatinine, potassium, and osmolal gap), parameters of acidemia (arterial blood pH, bicarbonate,  $p\text{CO}_2$ , and anion gap), clinical signs on presentation (Glasgow coma scale, and mean arterial

pressure), treatments (dialysis modality, bicarbonate substitution, antidote, folate substitution, inotropes, and nor-adrenaline administration), technical parameters of ECTRs (blood flow rate, dialysate/effluent flow rate, and dialyzer surface), outcomes (death, survival with and without sequelae), and parameters of acidemia correction (time needed for 0.01-unit increase of arterial blood pH, time to standard bicarbonate increase of 1 mmol/L). Statistically significant parameters were subsequently used in multivariate linear regression models of ordinal multinomial logistic regression based on likelihood ratio estimation. Statistical analysis was performed using Excel (Microsoft, Redmond, WA), and the formal calculations were produced in QC Expert software 3.1 (Trilobyte, Pardubice, Czech Republic) and in IBM SPSS ver. 17.0 (IBM, Armonk, NY) and Statistica SW ver. 10.0 (Dell Inc., Round Rock, TX).

### Ethics

The study was approved by the General University Hospital Ethics Committee in Prague, Czech Republic.

### Results

Dialysis was carried out in 81 cases in 30 hospitals located in 11 different regions of the Czech Republic: intermittent modalities were applied in 35 cases, continuous modalities in 41 cases, and EDD in 5 cases. Among these, there were sufficient data in 31 cases to be included in the present study: 13 patients were treated with IHD, 5 patients with EDD, whereas the other 13 patients were treated with CRRT.

### Admission laboratory data, clinical features, and outcomes

The two groups of patients were comparable by age, gender, circumstances of poisoning, and time from ingestion to hospital treatment. The patients in both groups were “late-presenters” admitted to hospitals more than 12 h after methanol ingestion, with a mean time to treatment of  $42 \pm 11$  hours in the CRRT group and  $48 \pm 8$  h in the IHD group ( $p > 0.05$ ). The laboratory data, clinical features on admission, and treatment outcomes are presented in Table 1.

The patients treated with CRRT were more acidemic on admission with lower arterial blood pH and standard bicarbonate, and higher serum lactate compared to the IHD group. They had higher serum glucose, suggesting more severe poisoning on admission. They also had slightly higher serum creatinine and potassium, although not statistically significant.

More patients in the group treated with CRRT were admitted in coma (11/13 versus 5/18 for IHD;  $p = 0.002$ ). The groups did not differ in the number of cases with fomepizole administration or folate substitution (6/13 versus 7/18;  $p = 0.686$ , and 11/18 versus 10/13;  $p = 0.353$ , correspondingly). The number of patients with poor outcome (death or visual and/or CNS sequelae) was higher in the group treated



**Table 1.** Laboratory and clinical data on admission prior to administration of antidotes, bicarbonate or renal replacement therapy in 18 patients treated with intermittent and extended daily hemodialysis (HD 1–13)/ (EDD 14–18), and 13 patients treated with continuous renal replacement therapy (CRRT 19–31).

	Sex/age (years)	pH on admission	pCO <sub>2</sub> (kPa)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	S-methanol (mmol/L)	S-formate (mmol/L)	S-lactate (mmol/L)	S-ethanol (mmol/L)	Osmolal gap (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	Anion gap (mmol/L)	Glucose (mmol/L)	Creatinine (μmol/L)	Serum-K (mmol/L)	Antidote	Folates therapy	Clinical features	MAP (mm Hg)	IT/NA	Glasgow coma scale	Sequelae
1	F62	7.17	3.5	9.3	30	16	2.0	0.0	30	31	6.0	76	4.8	E	No	VD,GI,F,D	113	No	15	VS
2	F52	7.20	4.6	13.7	166	15	1.5	0.0	173	25	5.2	44	4.0	E	FA	GI	100	No	15	VS,CS
3	F58	7.14	2.5	6.0	38	11	2.5	36 <sup>b</sup>	52	35	11.3	84	4.6	E	No	GI,D,F,IE	127	No	13	–
4	F58	7.11	3.4	7.8	105	18	2.1	3.0	91	24	7.0	71	4.2	F	No	VD,GI	117	No	15	–
5	F62	7.08	2.7	5.7	55	17	0.9	11 <sup>b</sup>	74	18	5.6	79	5.4	E	No	F,IE	120	No	14	CS
6	M42	6.57	5.2	3.4	36	ND	14.3	0.0	39	47	10.4	126	4.9	E	FLA	GI,C,S,RA	70	Yes	3	Died
7	M58	6.79	2.8	4.4	112	ND	7.6	0.0	122	45	5.6	175	4.7	E	FA	C,S	93	Yes	5	VS,CS
8	M73	7.16	4.0	11.4	31	13	1.7	17 <sup>b</sup>	34	40	7.7	81	5.2	F	FLA	VD,D	113	No	15	VS
9	M50	7.24	2.7	8.8	20	ND	ND	0.0	22	37	6.4	109	5.1	E	FLA	–	127	No	14	–
10	M66	7.21	1.8	8.3	3	15	0.5	0.0	3	35	7.4	115	2.8	E	FA	GI,VD,HA	115	No	15	Died <sup>a</sup>
11	M40	7.05	1.0	2.0	49	ND	3	0.0	54	38	9.3	115	5.3	F	FLA	GI,VD,D	98	No	15	–
12	M66	7.24	2.4	7.6	31	ND	2.5	ND	33	40	11.5	95	4.7	E	FLA	VD,HA	118	No	15	–
13	M66	7.17	1.9	5.4	6	10	1.0	ND	7	36	8.8	110	5.6	E	FLA	VD	105	No	15	–
14	M38	6.79	ND	4.4	149	25	8.1	0.0	162	51	8.0	143	8.2	E	No	CP,D,GI,VD,C	96	No	3	Died
15	M30	6.71	ND	4.3	87	20	11.4	0.0	128	55	18.4	175	5.0	F	FA	VD,D,C	79	No	3	VS,CS
16	M37	7.25	ND	13.8	12	14	1.1	0.0	14	38	6.1	109	3.7	F	No	GI,VD	80	No	15	VS,CS
17	F33	6.99	ND	7.2	10	14	6.4	0.0	11	31	9.4	110	4.5	EF	No	GI,D,CP	93	No	15	CS
18	F48	6.94	ND	7.6	56	16	8.0	0.0	61	33	15.8	105	4.9	F	FA	CP,D,GI,VD,C	84	Yes	3	Died
Mean	52	7.05	2.96	7.3	55	15.7	4.4	4.2	62	36.6	8.9	107	4.87	–	–	–	–	104	–	–
CI 95%	7	0.10	0.70	1.6	24	2.3	2.1	5.2	26	4.6	1.8	17	0.53	–	–	–	–	9	–	–
19	M48	6.82	2.8	3.2	62	20	7.6	0.0	90	36	13.0	167	5.1	E	FA	D,CP,C	70	Yes	3	VS,CS
20	M62	6.65	4.3	3.2	42	16	12.4	0.0	108	45	15.0	178	8.3	EF	FA	VD,D,CP,HA,C	57	Yes	3	Died
21	M60	6.77	1.3	2.5	22	12	7.0	0.0	41	32	11.9	127	4.8	F	FA	VD,GI,D,CP	47	Yes	15	CS
22	M59	6.58	2.1	5.3	0	21	5.0	0.0	8	38	10.5	115	4.9	No	No	D,VD,C	70	Yes	3	Died
23	M33	6.72	3.2	2.9	29	15	16.3	0.0	34	49	19.5	199	5.4	E	FLA	VD,GI,C	60	Yes	5	VS,CS
24	F48	6.65	3.2	3.6	56	9	9.5	0.0	62	46	15.0	102	6.7	F	No	GI,D,VD,C	104	No	3	VS,CS
25	F57	6.63	4.6	3.4	33	ND	15.6	0.0	35	42	16.8	78	5.7	E	No	CP,D,GI,VD,C	100	Yes	6	Died
26	F28	6.80	1.9	2.1	44	ND	2.9	0.0	48	48	5.1	93	5.3	E	FLA	D,GI,C	91	No	6	CS
27	M69	7.21	4.4	12.8	45	17	3.6	0.0	73	30	10.5	81	6.7	E	FA	VD,D,GI,C	107	No	6	VS
28	M63	6.93	2.3	7.0	100	ND	6.1	0.0	109	34	6.9	106	4.8	E	FA	CP,D,VD,HA	80	No	12	Died
29	F56	6.79	5.3	6.0	67	3	5.6	0.0	73	55	17.2	142	4.4	FE	FLA	C	98	Yes	3	Died
30	M63	6.94	3.5	6.6	123	ND	ND	0.0	134	49	13.4	118	4.6	F	FLA	C	97	No	3	Died
31	F16	6.74	4.3	4.5	12	13	7.1	0.0	13	39	12.5	191	6.6	F	FLA	GI,C,S	70	Yes	3	Died
Mean	51	6.79	3.32	4.9	49	14.0	8.2	0.0	64	41.8	12.9	131	5.64	–	–	–	–	86	–	–
CI 95%	10	0.10	0.73	1.7	21	4.3	2.8	0.0	23	4.6	2.4	25	0.68	–	–	–	–	11	–	–
p		<b>0.001</b>	<b>0.463</b>	<b>0.048</b>	<b>0.693</b>	<b>0.434</b>	<b>0.029</b>		<b>0.911</b>	<b>0.123</b>	<b>0.009</b>	<b>0.100</b>	<b>0.071</b>					<b>0.013</b>		

Bold values signify  $p < 0.05$ .HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: standard bicarbonate; E: ethanol; F: fomepizole; FA: folic acid; FLA: folinic acid; IT/NA: inotropes and/or noradrenaline administered; ND: not determined; VD: visual disturbances; D: dyspnea; CP: chest pain; GI: gastrointestinal symptoms; F: fatigue; RA: respiratory arrest; HA: headache; IE: inebriation; MAP: mean arterial blood pressure; VS: visual sequelae; CS: cerebral sequelae.<sup>a</sup>The patient died from a pulmonary embolism.<sup>b</sup>Bolus of ethyl alcohol was administered before blood sampling.

To convert from mmol/L to mg/dL use the following conversion factors: methanol – 3.205; ethanol – 4.608; formate – 4.603; lactate – 9.009; glucose – 18.018. To convert bicarbonate and base deficit from mmol/L to mEq/L use the conversion factor 1.0. To convert kPa to mmHg (torr) use the conversion factor 7.501.

**Table 2(A).** Correction of acidemia and technical parameters of hemodialysis in the patients treated with intermittent (IHD 1–13) and extended daily hemodialysis (EDD 14–18).

Patient	pH after correction	$\Delta$ pH	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> corrected (mM)	$\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	HD duration to correction <sup>a</sup> (h)	Average time to $\Delta$ pH 0.01 (h)	Average time to $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 1 mM (h)	Average $\Delta$ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> during 1 h of HD (mM)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> administered i.v. (mM)	Blood FR (mL/min)	Dialysate FR (mL/min)	Dialysate solution	Dialyzer type	Dialyzer surface area (m <sup>2</sup> )	Anticoagulation	Complications
1	7.46	0.28	23.6	14.3	3	0.107	0.210	4.77	0	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
2	7.45	0.25	21.2	7.5	2	0.080	0.267	3.80	0	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	—	0
3	7.36	0.22	26.7	20.7	2	0.091	0.097	10.40	80	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
4	7.41	0.30	14.4	19.0	3	0.100	0.158	6.33	0	200	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	SC
5	7.39	0.31	16.5	10.8	2	0.065	0.185	5.40	40	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
6	7.40	0.44	25.2	18.7	3	0.068	0.160	6.23	80	220	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.3	H	0
7	7.33	0.26	15.5	11.1	2	0.077	0.180	5.55	300	250	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
8	7.32	0.16	27.4	16.0	2.5	0.156	0.160	6.40	0	200	500	BIC 315	Formula Belco	1.5	H	0
9	7.39	0.15	23.5	14.7	2	0.133	0.136	7.35	100	300	500	BIC 322	Fresenius F 4008S	1.5	H	0
10	7.35	0.14	25.3	17.0	2.5	0.179	0.147	6.80	0	200	500	Braun SW139A	Fresenius F 4008S	1.4	H	0
11	7.44	0.39	17	15	6	0.154	0.400	2.50	140	300	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
12	7.45	0.21	20	12.4	2	0.095	0.161	6.20	180	300	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.8	H	0
13	7.4	0.23	22.5	17.1	3	0.130	0.180	5.70	25	200	500	BIC 315	Fresenius F 4008S	1.6	H	0
14	7.31	0.55	20.5	15.6	4	0.073	0.260	3.90	600	150	100	BIC 322	Aquarius	1.9	C	RA/SC
15	7.37	0.18	25.3	9.2	2	0.111	0.217	4.60	1200	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	stop after 10h, continue with CWHD
16	7.34	0.09	22	8.2	1.5	0.167	0.183	5.50	0	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	0
17	7.39	0.12	29.6	13.4	2	0.167	0.150	6.70	400	200	300	BIC 322	Nikkiso	1.2	C	0
18	7.38	0.13	24.5	8.8	2	0.077	0.230	4.40	480	200	500	BIC 322	Braun	1.5	C	failure of EDD, continue with IHD
Mean	7.39	0.25	22.3	13.9	2.6	0.113	0.193	5.67	201	222	444	—	—	—	—	—
CI 95%	0.02	0.06	2.2	2.1	0.5	0.019	0.033	0.90	150	20	53	—	—	—	—	—

CI 95%; 95% Confidence interval;  $\Delta$  pH: change of arterial blood pH;  $\Delta$  HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: change of standard bicarbonate concentration; C: citrate anticoagulation; FR: flow rate; H: heparin; RA: rebound of acidosis; SC: set clotting.

Dialyzer membrane: polysulfone.

<sup>a</sup>Duration of hemodialysis from the start till the time of the first measurement with pH higher than 7.30 was considered as the time needed to correct the acidemia.

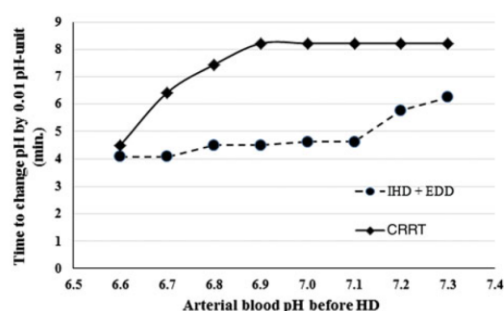


**Table 2(B).** Correction of acidemia and technical parameters in the patients treated with continuous renal replacement therapy (CRRT).

Patient	pH corrected	$\Delta$ pH	$\text{HCO}_3^-$ corrected (mmol/L)	$\Delta$ $\text{HCO}_3^-$ (mmol/L)	HD duration to correct ion <sup>b</sup> (h)	Average $\Delta$ pH to 0.01 (h)	Average $\Delta$ $\text{HCO}_3^-$ to 1 mmol/L (h)	Average $\Delta$ $\text{HCO}_3^-$ during 1 h of HD (mmol/L)	$\text{HCO}_3^-$ (mmol/L) administered i.v.	Blood FR (mL/min)	Dialysate FR (ultrafiltrate) (mL/min)	Mode of hemodialysis	Dialysate solution	Dialyzer type	Dialyzer surface area (m <sup>2</sup> )	Anticoagulation	Complications
19	7.39	0.57	24.8	21.6	14.5	0.254	0.671	1.49	400	200	0 (40°)	CVHD	Medisol B4	Fresenius multifiltrate	1.9	H	0
20	7.38	0.73	20.0	16.8	10.0	0.137	0.595	1.68	400	100	33.3	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
21	7.35	0.56	21.4	18.9	14.0	0.250	0.741	1.35	200	250	41.7	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
22	7.38	0.8	21.7	16.4	6.0	0.075	0.366	2.73	260	200	75 (100°)	CVHDF	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
23	7.40	0.65	24.0	21.1	6.5	0.100	0.308	3.25	700	150	50	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
24	7.43	0.78	24.6	21.1	8.0	0.103	0.381	2.63	550	150	50	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	C	0
25	7.35	0.72	20.2	16.8	8.0	0.111	0.476	2.10	800	100	33.3	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.8	H	0
26	7.31	0.51	18.2	16.1	7.0	0.137	0.435	2.30	650	100	16.6 (30°)	CVHDF	Medisol B10	Kimal Hygiea	1.6	H	0
27	7.28	0.38	19.4	13.6	12.0	0.316	0.882	1.13	500	100	16.6	CVHD	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.4	H	0
28	7.34	0.41	25.3	18.3	12.0	0.293	0.656	1.53	200	130	26.6 (30°)	CVHDF	Medisol B10	Fresenius multifiltrate	1.4	H	0
29	7.39	0.6	26.0	20	14.0	0.233	0.700	1.43	100	100	0 (50°)	CVHD	Medisol B10	Aquarius	1.9	H	BLRA
30 <sup>a</sup>	7.38	0.44	26.1	19.5	3.5	0.079	0.179	5.57	1100	150	20	CVHD	Accusol	Aquarius	1.7	H	0
31	7.35	0.61	26.7	22.2	22.5	0.369	1.010	0.99	40	100	0 (40°)	CVHD	Medisol B10	Aquarius	1.9	H	0
Mean	7.37	0.60	23.0	18.6	10.6	0.189	0.570	2.17	450	141	37.9	—	—	—	—	—	—
CI 95%	0.02	0.08	1.8	1.6	3.0	0.061	0.140	0.74	180	30	9.9	—	—	—	—	—	—
P <sup>b</sup> HD/ CVHD	0.192	0.000	0.629	0.001	0.000	0.024	0.000	0.000	0.017	0.000	0.000	—	—	—	—	—	—

Bold values signify  $p < 0.05$ .CI 95%; 95% Confidence interval;  $\Delta$  pH; difference between initial and corrected arterial blood pH;  $\Delta$   $\text{HCO}_3^-$ ; change of standard bicarbonate concentration; BL: bleeding during HD; C: citrate anticoagulation; CVHD: continuous veno-venous hemofiltration; CVHD: continuous veno-venous hemodialysis; CVHDF: continuous veno-venous hemodiafiltration; FR: flow rate; H: heparin; RA: rebound of acidosis; SC: set clotting.<sup>a</sup>Outlier with high amount of bicarbonate infused before dialysis session.<sup>b</sup>Duration of hemodialysis from the start till the time of the first measurement with pH higher than 7.30 was considered as the time needed to correct the acidemia.<sup>c</sup>Ultrafiltrate flow rate.**Table 3.** Time for arterial blood pH to increase by 0.01-point depending on arterial blood pH on admission in the patients on intermittent and extended daily hemodialysis (IHD/EDD) versus continuous renal replacement therapy (CRRT).

pH range	IHD/EDD			CRRT		
	Time $\Delta$ pH 0.01 (min)	Number of patients in the group		Time $\Delta$ pH 0.01 (min)	Number of patients in the group	Significance of difference (p)
$\leq 6.6$	4.1	1		4.5	1	—
6.6–6.7	4.1	1		6.4	4	—
6.7–6.8	4.5	4		7.4	8	<b>0.030</b>
6.8–6.9	4.5	4		8.2	12	<b>0.012</b>
6.9–7.0	4.6	6		8.2	12	<b>0.020</b>
7.0–7.1	4.6	8		8.2	12	<b>0.023</b>
7.1–7.2	5.8	14		8.2	12	<b>0.026</b>
7.2–7.3	6.2	18		8.2	13	<b>0.020</b>

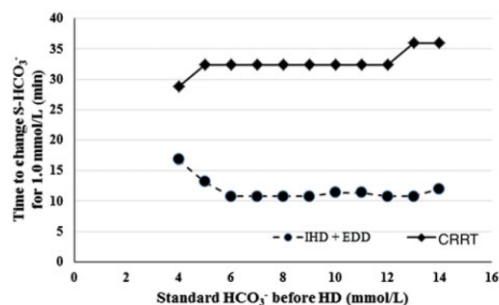
Bold values signify  $p < 0.05$ . $\Delta$ pH: change of arterial blood pH; IHD/EDD: intermittent and extended daily hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy.**Figure 1.** Time to increase arterial blood pH by 0.01 pH unit depending on arterial blood pH before the start of extracorporeal treatment. IHD: intermittent hemodialysis; EDD: extended daily hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy.with continuous modalities of hemodialysis (13/13 versus 12/18;  $p = 0.020$ ).

### Technical parameters of hemodialysis and dynamics of acidemia correction

Data on the technical parameters of ECTR and time to correction of acidemia are presented in Table 2. The time needed for 0.01-unit increase of arterial blood pH was shorter in the patients with more severe acidemia on admission, which is likely to have reflected the administration of intravenous  $\text{NaHCO}_3$  before or during the first hours of dialysis (Table 3). The time to increase arterial blood pH was significantly shorter for the IHD group in patients with acidemia of the same severity before the start of dialysis, despite the fact that the patients in the CRRT group received more  $\text{NaHCO}_3$  intravenously (Figure 1).

The time to standard bicarbonate increase of 1 mmol/L in the patients from IHD group was significantly shorter for IHD group compared to the patients with the same range of standard bicarbonate on admission in the CRRT group (Figure 2, Table 4).

The rate of increase of standard bicarbonate by 1 mmol/L was higher when the dialysate/effluent flow rate was higher (Figure 3) and the blood flow rate was higher (Figure 4). In



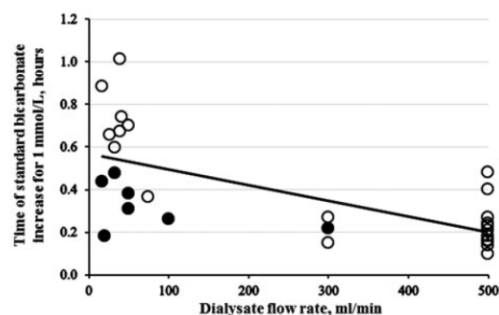
**Figure 2.** Time to increase standard  $\text{HCO}_3^-$  by 1.0 mmol/L depending on standard  $\text{HCO}_3^-$  before the start of extracorporeal treatment. IHD: intermittent hemodialysis; EDD: extended daily hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy.

**Table 4.** Time for arterial blood standard  $\text{HCO}_3^-$  to increase by 1 mmol/L depending on standard  $\text{HCO}_3^-$  concentration on admission in the patients on intermittent and extended daily hemodialysis (IHD/EDD) versus continuous renal replacement therapy (CRRT).

Standard $\text{HCO}_3^-$ range on admission (mmol/L)	IHD/EDD		CRRT		Significance of difference (p)
	Time $\Delta\text{HCO}_3^-$ 1 mmol/L (min)	Number of patients in the group	Time $\Delta\text{HCO}_3^-$ 1 mmol/L (min)	Number of patients in the group	
2.0–4.0	16.8	2	28.8	7	0.1100
4.0–5.0	13.2	5	32.4	8	0.0110
5.0–6.0	10.8	8	32.4	10	0.0004
6.0–7.0	10.8	8	32.4	12	0.0010
7.0–8.0	10.8	12	32.4	12	0.0005
8.0–9.0	10.8	14	32.4	12	0.0004
9.0–10.0	11.4	15	32.4	12	0.0004
10.0–11.0	11.4	15	32.4	12	0.0004
11.0–12.0	10.8	16	32.4	12	0.0004
12.0–13.0	10.8	16	36.0	13	0.0002
13.0–14.0	12.0	18	36.0	13	0.0002

Bold values signify  $p < 0.05$ .

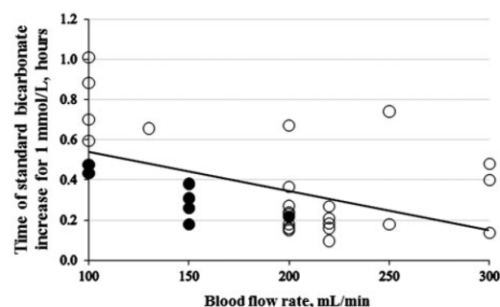
$\Delta\text{HCO}_3^-$ : change of bicarbonate in arterial blood; IHD/EDD: intermittent and extended daily hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy.



**Figure 3.** The average rate of standard  $\text{HCO}_3^-$  correction for 1 mmol/L versus dialysate flow rate ( $r = 0.677$ ;  $p < 0.001$ ,  $n = 31$ ). The full black points indicate the patients administered more than 500 mmol of  $\text{NaHCO}_3$ . Dialysate flow rate includes effluent flow rate in the cases of hemofiltration and hemodiafiltration.

these graphs it is also noted that the rate of correction was accelerated by administration of intravenous  $\text{NaHCO}_3$ .

Based on the results of the univariate regression analysis, the time needed for standard bicarbonate increase for 1 mmol/L correlated with the following parameters ( $n = 31$ ):



**Figure 4.** The average rate of standard  $\text{HCO}_3^-$  correction for 1 mmol/L versus blood flow rate ( $r = 0.485$ ;  $p = 0.006$ ,  $n = 31$ ). The full black circles indicate the patients administered more than 500 mmol of  $\text{NaHCO}_3$ .

- The modality of dialysis ( $r = 0.724$ ;  $p < 0.001$ );
- The amount of  $\text{NaHCO}_3$  substitution ( $r = 0.873$ ;  $p < 0.001$ );
- The dialysate/effluent flow rate ( $r = -0.677$ ;  $p < 0.001$ );
- The blood flow rate ( $r = -0.485$ ;  $p = 0.006$ );
- The serum creatinine ( $r = 0.415$ ;  $p = 0.020$ );
- The dialyzer surface area ( $r = 0.397$ ;  $p = 0.027$ ).

No association was found between the rate of standard bicarbonate correction and age, gender, weight of a patient, serum methanol, formate, lactate, and glucose on admission, type of antidote administered, and folate substitution.

The results of multivariate regression analysis of variables influencing the rate of correction of acidemia based on all 31 cases are shown in Table 5. For the multivariate analysis, the following variables were included: time needed for 0.01-unit increase of arterial blood pH, arterial blood pH before dialysis session,  $\Delta\text{pH}$  during dialysis session,  $\text{NaHCO}_3$  substitution, serum creatinine, dialysate/effluent flow rate, blood flow rate, dialyzer surface area. Three independent variables included in the model explained 78.1% of dispersion in the rate of acidemia correction. These variables were the difference between the initial and the corrected arterial blood pH, bicarbonate substituted by infusions, and the dialysate/effluent flow rate.

Complications during dialysis sessions were seen in one case of CRRT (bleeding during ECTR and rebound of acidosis after it was stopped), in one case of IHD (filter clotting), and in three cases of EDD (one case of filter clotting and rebound of acidosis, one case of dialyzer failure and further IHD application, and one case of EDD discontinuation and further CVVHD application due to hemodynamic instability). In both cases of rebound of acidosis due to subtherapeutic serum ethanol level after ECTR was prematurely ended, ethanol was administered as antidote (Table 2).

## Discussion

Methanol poisoning is a condition in clinical toxicology where methods of enhanced elimination play an essential role.[12,15] Extensive toxicokinetic and clinical data exist on its capacity to remove methanol [31–35] and formate.[14,36,37] Nevertheless, there are no studies evaluating

**Table 5.** The multivariate regression analysis of time needed to 0.01-increase of arterial blood pH ( $R^2 = 0.781$ ).

Parameter	Regression coefficient	Standard error	t-stat	p value	95% confidence interval		Partial eta squared
					LB	UB	
Intercept	0.209	0.036	5.872	<0.001	0.136	0.282	0.561
$\Delta$ pH	-0.385	0.058	-6.653	<0.001	-0.503	-0.266	0.621
NaHCO <sub>3</sub>	<0.001	<0.001	7.490	<0.001	<0.001	<0.001	0.675
DFR	-0.001	<0.001	-2.118	0.044	<0.001	<0.001	0.142

Computed using  $\alpha = 0.050$ . LB: lower bound; UB: upper bound;  $\Delta$  pH: difference between initial and corrected arterial blood pH; NaHCO<sub>3</sub>: amount of NaHCO<sub>3</sub> substituted; DFR: dialysate/effluent flow rate.

the effectiveness of different ECTRs for correction of acidemia in the patients with acute methanol poisoning.

Our results prove the superiority of IHD over the CRRT as regards to the rate of correction of acidemia. Both time to 0.01-unit increase of arterial blood pH and time to 1 mmol/L increase of standard bicarbonate were significantly shorter with IHD. The risk of hemodynamic instability from IHD is a consideration when choosing an ECTR modality because this may complicate management including exacerbation of lactic acidosis. In our study, patients treated with CRRT had lower mean arterial blood pressure and needed more pressors/inotropes as compared to those treated with IHD.

#### Admission laboratory data, clinical features, and outcomes

We did not find any correlation between demographic parameters as age, gender, or weight of the patients and the rate of acidemia correction. Further, no association with serum methanol, lactate, formate, glucose, and time for 0.01-unit increase of arterial blood pH or time to 1 mmol/L-increase of standard bicarbonate level was present. Finally, no association between the rate of acidemia correction and the type of antidote (fomepizole or ethanol) and folate substitution was found.

The CRRT group had a poorer outcome as such, but they were more severely poisoned on admission, and our data does not suggest increased survival based on the choice of dialysis modality. As long as severity of acidemia is a prognostic parameter of outcome, higher rate of acidemia correction on IHD provides certain theoretical rationale for the superiority of IHD in terms of clinical effectiveness. But further clinical studies with more cases are necessary to demonstrate whether the modality of hemodialysis also affects the mortality and long-term visual and/or CNS sequelae in methanol-poisoned patients.

#### Technical parameters of hemodialysis and dynamics of acidemia correction

The mean time to 0.01-unit increase of arterial blood pH was 40% shorter (typically 4.5 min versus 8 min) (Figure 1 and Table 3), and the mean time to 1 mmol/L-increase in standard bicarbonate was 60% shorter (typically 10–15 min versus 30–35 min) on IHD compared to CRRT (Figure 2 and Table 4). All 13 patients in the CRRT group received intravenous

NaHCO<sub>3</sub> at the start or during the first hours of dialysis, whereas only 12/18 (67%) of the patients on IHD received it. Further, the amount of NaHCO<sub>3</sub> administered intravenously was significantly lower in the IHD group (see Table 2(B)). Therefore, the actual efficiency of acidemia correction by IHD compared to CRRT was even higher than it appears in our data.

The variability in the rate of acidemia correction in patients receiving CRRT (lower dialysate/effluent flow rate, represented on the left handside of Figure 3) reflected in part the administration of varying amounts of intravenous NaHCO<sub>3</sub> administered before the start of dialysis. The higher NaHCO<sub>3</sub> infusion in the most acidemic CRRT-patients may also explain the shorter time for CRRT to correct pH (see Figure 1), and bicarbonate (see Figure 2). If the patients were not given additional NaHCO<sub>3</sub> substitution, one would expect the time to correction to be longer for the more acidotic patients, because of the need to compensate for the other buffers (proteins, etc.).[38] A lack of hyperventilation in the most acidotic IHD patients could be part of the explanation for them to need longer ECTR and bicarbonate correction, but this can only be hypothesized as the pCO<sub>2</sub> on admission were not reported in five of the patients on IHD.

Our results support that the time needed for correction of acidemia depends on modality and technical parameters of dialysis: The higher the flows (blood and dialysate/effluent), the shorter time to correction of acidosis. Based on these findings, the blood flow and the dialysate/effluent flow when using continuous dialysis should be increased as much as possible, taking the technical facilities of the dialyser (including clotting of filters, catheter problems, etc.) and the patient's condition into account. Depending on the local dialysis equipment (citrate or heparin anticoagulation), this should be done under a close evaluation of the acid-base and electrolyte status of the patient.

Regarding the complications of both modalities, filter clotting was the most common one. Two cases of rebound of acidemia after stopping dialysis occurred after premature stopping dialysis due to technical problems (filter clotting, bleeding) were reported. In both cases, ethanol was being used to inhibit ADH, suggesting that ethanol concentration decreased to subtherapeutic level during dialysis despite an increase in dosage to account for this. Finally, in three of five cases of EDD it had to be stopped and, in two of these cases, followed by other modalities (IHD and CVVHD) due to hemodynamic instability and technical complications during the ECTR session.



**Table 5.** The multivariate regression analysis of time needed to 0.01-increase of arterial blood pH ( $R^2 = 0.781$ ).

Parameter	Regression coefficient	Standard error	t-stat	p value	95% confidence interval		Partial eta squared
					LB	UB	
Intercept	0.209	0.036	5.872	<0.001	0.136	0.282	0.561
$\Delta$ pH	-0.385	0.058	-6.653	<0.001	-0.503	-0.266	0.621
NaHCO <sub>3</sub>	<0.001	<0.001	7.490	<0.001	<0.001	<0.001	0.675
DFR	-0.001	<0.001	-2.118	0.044	<0.001	<0.001	0.142

Computed using alpha = 0.050. LB: lower bound; UB: upper bound;  $\Delta$  pH: difference between initial and corrected arterial blood pH; NaHCO<sub>3</sub>: amount of NaHCO<sub>3</sub> substituted; DFR: dialysate/effluent flow rate.

the effectiveness of different ECTRs for correction of acidemia in the patients with acute methanol poisoning.

Our results prove the superiority of IHD over the CRRT as regards to the rate of correction of acidemia. Both time to 0.01-unit increase of arterial blood pH and time to 1 mmol/L increase of standard bicarbonate were significantly shorter with IHD. The risk of hemodynamic instability from IHD is a consideration when choosing an ECTR modality because this may complicate management including exacerbation of lactic acidosis. In our study, patients treated with CRRT had lower mean arterial blood pressure and needed more pressors/inotropes as compared to those treated with IHD.

#### Admission laboratory data, clinical features, and outcomes

We did not find any correlation between demographic parameters as age, gender, or weight of the patients and the rate of acidemia correction. Further, no association with serum methanol, lactate, formate, glucose, and time for 0.01-unit increase of arterial blood pH or time to 1 mmol/L-increase of standard bicarbonate level was present. Finally, no association between the rate of acidemia correction and the type of antidote (fomepizole or ethanol) and folate substitution was found.

The CRRT group had a poorer outcome as such, but they were more severely poisoned on admission, and our data does not suggest increased survival based on the choice of dialysis modality. As long as severity of acidemia is a prognostic parameter of outcome, higher rate of acidemia correction on IHD provides certain theoretical rationale for the superiority of IHD in terms of clinical effectiveness. But further clinical studies with more cases are necessary to demonstrate whether the modality of hemodialysis also affects the mortality and long-term visual and/or CNS sequelae in methanol-poisoned patients.

#### Technical parameters of hemodialysis and dynamics of acidemia correction

The mean time to 0.01-unit increase of arterial blood pH was 40% shorter (typically 4.5 min versus 8 min) (Figure 1 and Table 3), and the mean time to 1 mmol/L-increase in standard bicarbonate was 60% shorter (typically 10–15 min versus 30–35 min) on IHD compared to CRRT (Figure 2 and Table 4). All 13 patients in the CRRT group received intravenous

NaHCO<sub>3</sub> at the start or during the first hours of dialysis, whereas only 12/18 (67%) of the patients on IHD received it. Further, the amount of NaHCO<sub>3</sub> administered intravenously was significantly lower in the IHD group (see Table 2(B)). Therefore, the actual efficiency of acidemia correction by IHD compared to CRRT was even higher than it appears in our data.

The variability in the rate of acidemia correction in patients receiving CRRT (lower dialysate/effluent flow rate, represented on the left handside of Figure 3) reflected in part the administration of varying amounts of intravenous NaHCO<sub>3</sub> administered before the start of dialysis. The higher NaHCO<sub>3</sub> infusion in the most acidemic CRRT-patients may also explain the shorter time for CRRT to correct pH (see Figure 1), and bicarbonate (see Figure 2). If the patients were not given additional NaHCO<sub>3</sub> substitution, one would expect the time to correction to be longer for the more acidotic patients, because of the need to compensate for the other buffers (proteins, etc.).[38] A lack of hyperventilation in the most acidotic IHD patients could be part of the explanation for them to need longer ECTR and bicarbonate correction, but this can only be hypothesized as the pCO<sub>2</sub> on admission were not reported in five of the patients on IHD.

Our results support that the time needed for correction of acidemia depends on modality and technical parameters of dialysis: The higher the flows (blood and dialysate/effluent), the shorter time to correction of acidosis. Based on these findings, the blood flow and the dialysate/effluent flow when using continuous dialysis should be increased as much as possible, taking the technical facilities of the dialyzer (including clotting of filters, catheter problems, etc.) and the patient's condition into account. Depending on the local dialysis equipment (citrate or heparin anticoagulation), this should be done under a close evaluation of the acid-base and electrolyte status of the patient.

Regarding the complications of both modalities, filter clotting was the most common one. Two cases of rebound of acidemia after stopping dialysis occurred after premature stopping dialysis due to technical problems (filter clotting, bleeding) were reported. In both cases, ethanol was being used to inhibit ADH, suggesting that ethanol concentration decreased to subtherapeutic level during dialysis despite an increase in dosage to account for this. Finally, in three of five cases of EDD it had to be stopped and, in two of these cases, followed by other modalities (IHD and CVVHD) due to hemodynamic instability and technical complications during the ECTR session.

### Strength and limitations

The limitations of this study can be attributed to certain confounders: possible variations in the time, amount and patterns of toxic liquor intake, individual differences in the methanol and formate metabolism, and the available modalities for treatment (other than the modality of enhanced elimination). However, the two groups of patients treated with different modes of enhanced elimination were comparable by age, time to presentation, and size; most of the collected data exhibited normal distribution.

This study was not designed as a randomized controlled trial, because the choice of the method of enhanced elimination in each case was based on clinical practice at individual sites, and conditioned by different factors (hemodynamic stability, severity of poisoning, availability of dialysis facilities, and so on). This raises the possibility of allocation bias, and differences in baseline acidemia suggests that this did occur. Nevertheless, this study was not conceived as a study looking at defining the best modality in terms of clinical outcomes such as death and morbidity, but rather to describe the difference in the rate of correction of acidemia which are important and relevant surrogate clinical markers for comparing the effect of different ECTRs.

### Acknowledgements

Supported with the Project 16-27075A of AZV VES 2016, the Project 43/16/RPZP of the Ministry of Health of the Czech Republic, and the Projects P25/1LF/2 and P28/1LF/6 of Charles University in Prague.

### Disclosure statement

The authors of the manuscript state no conflict of interest.

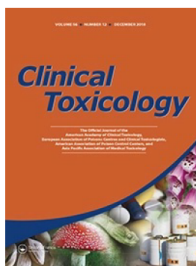
### Funding

This work was supported by the AZV VES 2016 [16-27075A] and Charles University in Prague, 10.13039/100007397 [P25/1LF/2 and P28/1LF/6] and Ministry of Health of the Czech Republic, 10.13039/501100003243 [43/16/RPZP].

### References

- [1] Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol.* 2012;50:823–831.
- [2] Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med.* 2005;258:181–190.
- [3] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol.* 2014;52:1013–1024.
- [4] Zakharov S, Nurieva O, Navratil T, et al. Acute methanol poisonings: folates administration and visual sequelae. *J Appl Biomed.* 2014;12:309–316.
- [5] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Methanol intoxication on magnetic resonance imaging – case reports. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77:235–239.
- [6] Hubacek JA, Pelclova D, Seidl Z, et al. Rare alleles within the CYP2E1 (MEOS system) could be associated with better short-term health outcome after acute methanol poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:168–172.
- [7] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36:737–744.
- [8] Liesivuori J, Savolainen H. Methanol and formic acid toxicity – biochemical mechanisms. *Pharmacol Toxicol.* 1991;69:157–163.
- [9] Jacobsen D, Hovda KE. Methanol. In: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, editors. *Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose.* Philadelphia (PA): WB Saunders; 2007. p. 605–611.
- [10] Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:445–451.
- [11] Jacobsen D, Ovrebø S, Sejersted OM. Toxicokinetics of formate during hemodialysis. *Acta Med Scand.* 1983;214:409–412.
- [12] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol-Clin Toxicol.* 2002;40:415–446.
- [13] Chow MT, Di Silvestro VA, Yung CY, et al. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:568–570.
- [14] Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int.* 2014;86:199–207.
- [15] Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med.* 2015;43:461–472.
- [16] Hassanian-Moghaddam H. Prioritizing the intoxicated patients for extracorporeal treatments in methanol poisoning. *Crit Care Med.* 2015;43:e210–e211.
- [17] Roberts DM, Hoffman RS, Gosselin S, et al. The authors reply. *Crit Care Med.* 2015;43:e211–e212.
- [18] Aviles-Gomez R, Luquin-Arellano VH, Garcia-Garcia G, et al. Is renal replacement therapy for all possible in developing countries? *Ethn Dis.* 2006;16:S2-70-2.
- [19] Nurieva O, Kotikova K, Urban P, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem.* 2016;147:239–249.
- [20] Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Analysis of serum anion gap and osmolal gap in diagnosis and prognosis of acute methanol poisoning: clinical study in 86 patients. *Monatsh Chem.* 2015;146:787–794.
- [21] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a 2-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem.* 2016;147:251–261.
- [22] Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77/110:320–325.
- [23] Zakharov S, Navratil T, Pelclova D, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol.* 2015;53:797–806.
- [24] Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012–2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:641–649.
- [25] Zakharov S, Pelclova D, Diblík P, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol.* 2015;53:884–892.
- [26] Urban P, Zakharov S, Diblík P, et al. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016;29:471–478.
- [27] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Ann Emerg Med.* 2016;68:52–61.

- [28] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem.* 2016; [Epub ahead of print]. doi 10.1007/s00706-016-1846-z.
- [29] Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, et al. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119:228–238.
- [30] Zakharov S, Navratil T, Salek T, et al. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:666–676.
- [31] Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int.* 1988;33:735–754.
- [32] Dorval M, Pichette V, Cardinal J, et al. The use of an ethanol- and phosphate-enriched dialysate to maintain stable serum ethanol levels during haemodialysis for methanol intoxication. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1774–1777.
- [33] Chebrolu SB, Hariman A, Eggert CH, et al. Phosphorus-enriched hemodialysis for the treatment of patients with severe methanol intoxication. *Int J Artif Organs.* 2005;28:270–274.
- [34] Peces R, Fernandez R, Peces C, et al. Effectiveness of pre-emptive hemodialysis with high-flux membranes for the treatment of life-threatening alcohol poisoning. *Nefrologia.* 2008;28:413–418.
- [35] Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int.* 2010;14:158–167.
- [36] Hantson P, Haufroid V, Wallemacq P. Formate kinetics in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2005;24:55–59.
- [37] Kerns W, II, Tomaszewski C, McMartin K, et al. Formate kinetics in methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:137–143.
- [38] Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. *Kidney Int.* 1989;36:747–752.



## Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study

Jan Rulisek, Petr Waldauf, Jan Belohlavek, Martin Balik, Katerina Kotikova, Jiri Hlusicka, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, Pavel Urban, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Daniela Pelclova & Sergey Zakharov

To cite this article: Jan Rulisek, Petr Waldauf, Jan Belohlavek, Martin Balik, Katerina Kotikova, Jiri Hlusicka, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, Pavel Urban, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Daniela Pelclova & Sergey Zakharov (2020): Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study, *Clinical Toxicology*, DOI: [10.1080/15563650.2019.1702994](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1702994)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1702994>



Published online: 08 Jan 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ictx20>



## Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study

Jan Rulisek<sup>a</sup>, Petr Waldauf<sup>b</sup>, Jan Belohlavek<sup>c</sup>, Martin Balik<sup>a</sup>, Katerina Kotikova<sup>d,e</sup>, Jiri Hlusicka<sup>d,e</sup>, Manuela Vaneckova<sup>f</sup>, Zdenek Seidl<sup>f</sup>, Pavel Diblík<sup>g</sup>, Jan Bydžovský<sup>g</sup>, Jarmila Heissigerova<sup>g</sup>, Pavel Urban<sup>d,e</sup>, Michal Miovsky<sup>h</sup>, Jaroslav Sejvl<sup>h</sup>, Daniela Pelcova<sup>d,e</sup> and Sergey Zakharov<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care, Third Faculty of Medicine, Charles University and Royal Vinohrady Teaching Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>c</sup>Department of Cardiology and Angiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>d</sup>Department of Occupational Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Toxicological Information Centre, General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>f</sup>Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>g</sup>Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>h</sup>Department of Addictology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

### ABSTRACT

**Purpose:** The effect of acute methanol poisoning on the follow-up quality of life of survivors in mass poisoning outbreaks is not known. The objective of this is to study the impact of visual and central nervous system (CNS) sequelae of methanol poisoning on long-term health-related quality of life (QoL) of survivors, its clinical determinants, and dynamics.

**Materials and methods:** A total of 54 patients with confirmed methanol poisoning (mean age  $46.7 \pm 13.4$  years, 9 females) were examined consequently three times within six-year prospective cohort study and compared to 23 controls with the history of chronic alcohol abuse. The following tests were performed: SF-36 QoL questionnaire, visual evoked potentials (VEP) of optic nerve, ocular examination with retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measurement, brain magnetic resonance imaging (MRI), and biochemical and toxicological tests.

**Results:** Acute methanol poisoning led to significant decrease in physical component summary (PCS) compared to PCS of age-adjusted controls (mean score with SD  $46.8 \pm 11.0$  versus  $52.3 \pm 9.4$  points;  $p = .003$ ). In 17/40 (42.5%) patients with three rounds of examination, signs of severe disability ( $\leq 30$  points in at least one score) were present six years after discharge, with negative dynamics of PCS score during the observation period. The patients with abnormal RNFL thickness had lower PCS (mean difference 10.5 points; 95%CI 3.5–17.5,  $p = .004$ ) and mental component summary score (9.5 points; 95%CI 1.9–17.1,  $p = .015$ ) compared to the patients with normal RNFL. Signs of physical and mental adaptation to long-term visual sequelae were registered with gradual reduction of difference in most of physical and mental components scores compared to the patients with normal RNFL during six years of observation. Signs of hemorrhagic brain lesions were associated with permanent decrease of PCS score (mean difference 7.4 points; 95%CI 0.6–14.0;  $p = .033$ ), bodily pain (8.7 points; 95%CI 1.6–17.6;  $p = .018$ ), and social functioning (8.2 points; 95%CI 3.0–17.4;  $p = .005$ ) six years after discharge. No effect of type of antidote (fomepizole versus ethanol) and extracorporeal enhanced elimination modality (intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy) applied in hospital on long-term QoL was found (all  $p > .05$ ).

**Conclusion:** Acute methanol poisoning was associated with a significant decrease of health-related quality of life of survivors persisting for at least six years after discharge. The more pronounced decrease in QoL scores was observed in the patients with hemorrhagic brain lesions and visual sequelae of poisoning with abnormal RNFL thickness.

### ARTICLE HISTORY

Received 13 September 2019

Revised 12 November 2019

Accepted 3 December 2019

### KEYWORDS

Methanol poisoning; quality of life; visual sequelae; CNS sequelae; brain damage



## 1. Introduction

### 1.1. Background

Methanol is a severely toxic alcohol that is used as an anti-freeze, solvent, coolant, fuel, or as a primary agent in the production of other chemicals and mixtures [1–2]. Mass or cluster poisonings typically occur due to illicit alcohol

consumption that contains high methanol concentrations [3–5]. A large number of fatalities and severe health sequelae in survivors present a serious problem for national health systems throughout the world, mainly in developing countries [6–9].

The cornerstones in methanol poisoning treatment are timely application of antidote, ethanol or fomepizole,

**CONTACT** Jan Rulisek  [jan.rulisek@vfn.cz](mailto:jan.rulisek@vfn.cz)  Department of Anesthesia and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, U Nemocnice 2, 120 00 Prague 2, Czech Republic

© 2020 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



extracorporeal elimination techniques (intermittent hemodialysis [IHD] or continuous renal replacement therapy [CRRT]), alkalinization with bicarbonate, folate supplementation, and complex intensive care measures [10–12]. If therapeutic measures are inadequate or delayed, visual impairment due to toxic effects of formic acid on the retinal ganglion cells and axons of the optic nerve can lead to visual loss up to complete blindness in the most severe cases [13–16].

Bilateral hemorrhagic necrosis of the basal ganglia, namely the putamen and in the subcortical white matter, are typical magnetic resonance imaging (MRI) findings in up to 50% of survivors of acute methanol poisoning [17]. Brain lesions are often associated with extrapyramidal syndrome, which is characterized by rigidity, dystonia, bradykinesia, mild tremor, and cognitive deficits [18–20].

### 1.2. Importance

Several prognostic factors have been identified for hospital outcome in acute methanol poisoning. The severity of metabolic acidosis, blood ethanol concentration, coma at admission, and time to treatment after methanol exposure are among them [21–23]. However, there is increasing community interest in the long-term functional recovery and health-related quality of life of poisoning survivors, as well as the factors that contribute to recovery after acute methanol poisoning [24–27]. Long-term health sequelae of poisoning may be responsible for decreased mobility, difficulty walking, chronic pain, problems in social life, and reduced chances to regain the same working position due to decreased visual acuity or neurological symptoms [28,29].

At present, no studies have investigated the impact of long-term visual and central nervous system (CNS) sequelae on health-related quality of life of survivors during the years following discharge from the hospital. How to account for the influence of brain lesions, optic nerve, and retinal damage on the physical and mental condition of these patients, as well as their need for rehabilitation, social re-adaptation, and psychological support, remains unclear. There is no data available in the literature as to whether different treatment modalities (application of ethanol versus fomepizole, intermittent versus continuous methods of renal replacement therapy) during hospitalization may have an independent impact on the long-term quality of life in methanol-poisoned patients. These facts make evaluation of the effectiveness of therapeutic interventions, prognosis, and timely indication of medical and psychological measures to enhance the quality of life of methanol-poisoning survivors challenging.

There are several quality of life scoring systems that can be applied in the longitudinal studies. The Short Form 36 (SF-36) is a 36-item, patient-reported survey of his or her health state; it measures health-related quality of life via two components: physical and mental. The original SF-36 came from the Medical Outcome Study (MOS) performed by the RAND Corporation [30]. Since then, a group of researchers from the original study released a commercial version of the SF-36, while the original SF-36 is available license free from RAND in the public domain. The SF-36 comprises eight

scaled scores, which are the weighted sums of the questions in their section. Each scale is directly transformed into a 0–100 scale on the assumption that each question carries equal weight. Lower scores indicate more disability, while higher scores suggest less disability. Scores greater than 50 points indicate mild disability, while scores under 30 points indicate severe overall disability. The physical component summary (PCS) considers physical functioning (PF), role physical (RF), bodily pain (BP), and general health (GH) perception. The mental component summary (MCS) considers vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), and mental health (MH). The PCS comprises 22 questions, and the MCS contains 14 questions, all of which are strict and easy to understand.

### 1.3. Goals of this investigation

We present the data based on a methanol mass poisoning outbreak with more than 130 cases of poisoning and more than 50 deaths [31,32]. Here, we report the findings of a prospective cohort study that investigated the impact of the character of long-term health sequelae of acute methanol poisoning, clinical determinants of the poisoning severity, and different treatment modalities, on the quality of life of survivors during 6 years post-discharge from the hospital. We analyzed associations of the quality of life with admission laboratory data (arterial blood pH, serum methanol concentration), treatment modalities, and results of objective examinations performed during the follow-up.

For evaluation of the association of quality of life with long-term visual sequelae of poisoning, we applied the results of visual evoked potential (VEP) measurements and optical coherence tomography (OCT) with retinal nerve fibers layer thickness (RNFL) measurements. The association of quality of life with CNS sequelae of poisoning was examined based on the results of brain MRI. To exclude the possible impact of chronic alcohol abuse on the quality of life of survivors of poisoning, we recruited the control group with a history of chronic alcohol abuse registered in the addicology department of the hospital.

During the 6 years after the mass methanol poisoning outbreak in 2012, we performed three consecutive clinical examinations of the survivors according to the same standardized clinical protocol, which included the SF-36 questionnaire, in the same medical facility to determine the dynamics of changes of health-related quality of life of these patients and its association with key clinical and laboratory determinants.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design and setting

This prospective, observational cohort study included the patients with confirmed methanol poisoning treated during a poisoning outbreak [5,31,32]. The clinical, toxicological, and biochemical data were collected by applying a standardized data collection form. Information on the treatment and

outcome was obtained from hospital discharge reports. The follow-up clinical examinations were performed three times in the same hospital: 2, 4, and 6 years after discharge. The study was approved by institutional Ethics Committee.

## 2.2. Patient population

All cases of hospital admission with confirmed methanol poisoning were mandatorily reported to the Ministry of Health and Toxicological information center, and nationwide daily monitoring of the situation in all hospitals was established. All patients hospitalized with confirmed methanol poisoning were eligible for this study.

For controls, healthy subjects of the same ethnicity with the history of chronic alcohol abuse – who were visiting the addictology department for outpatient treatment of alcoholism—were recruited. Exclusion criteria for the controls were any ocular and CNS pathology that prevents visual function (VEP) examination and estimation of physical and mental components of SF-36. The control group was not regulated with regards to age, gender, chronic somatic co-morbidities (diabetes mellitus, arterial hypertension, and others), peripheral nervous system diseases, and further visual pathology (for example, refractive error) if VEP examination was possible. Patients with methanol poisoning were treated in accordance with the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists practice guidelines for the treatment of methanol poisoning and with current recommendations [10,33–35].

The protocol for clinical examinations included ocular examination with standard ophthalmologic tests, cerebral computed tomography (CT) or MRI, and neurological examination. Patients were considered to have visual sequelae of methanol poisoning if the symptoms of optic neuropathy were documented during hospitalization, with pathologic findings on visual acuity, perimeter, color vision, contrast sensitivity, and persisting lesions on fundoscopy on discharge from the hospital. Furthermore, patients were considered to have CNS sequelae of poisoning if symmetrical necrosis and hemorrhages of basal ganglia and subcortical white matter compatible with the diagnosis of acute methanol poisoning were present on brain CT or MRI [36].

## 2.3. Follow-up investigation protocol

The follow-up clinical examination protocol that was applied three times during the 6-year observation period included complete ocular examination and standard ophthalmic tests, OCT with RNFL, VEP, MRI of the brain, addictological, neurological, and neuropsychological examinations, biochemical tests (electrolytes, glucose, glycohemoglobin, albumin, pre-albumin, renal and hepatic tests, cholesterol, lipids, thyroid-stimulating hormone, vitamin B<sub>12</sub>, carbohydrate deficient transferrin, complete blood count, and hematocrit), ethyl glucuronide in urine, and standardized SF-36 Health Survey questionnaire forms. The examiners were masked to the admission laboratory parameters, severity of poisoning,

clinical course, treatment measures, and outcomes in methanol-poisoned patients on discharge from hospitals, as well as to each other's results.

## 2.4. Calculations and data analysis

Statistical analysis was performed in Stata 15.1 (StataCorp LLC, Texas, USA). Basic descriptive statistics were calculated for all variables, which were subsequently tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. The chi-square test was used to compare frequency counts of demographic and clinical categorical variables. The bivariate relationship was assessed using Pearson's correlation coefficient. A linear mixed effects model was applied to study the longitudinal relationship between demographic, clinical, and laboratory parameters, and the results of SF-36 calculations during the study period. The dependent variables in this model were the scores of the quality of life from the SF-36 questionnaire.

The independent variables included in the model were: age, sex, severity of metabolic acidosis (arterial blood pH), acute serum concentration of methanol, results of P1 latency and N1P1 amplitude measurements of VEP, results of RNFL measurements by OCT, and findings from brain MRI. The models were adjusted for age and sex. Two-sided statistical significance was set at  $p < .05$ .

## 3. Results

### 3.1. Patients and baseline characteristics

During the Czech methanol mass poisoning outbreak, 108 patients were treated in hospitals with acute methanol poisoning. Of these 108 patients (mean age with SD  $50.9 \pm 2.6$  years), 24 patients with a mean age of  $54.4 \pm 5.9$  years died from acute methanol poisoning during hospitalization. Altogether, 84 patients with a mean age of  $49.9 \pm 3.0$  years, including 27 patients with MRI signs of toxic brain damage, survived and were discharged. Of those who survived poisoning, 54 patients (64%) agreed to participate and were included in the prospective study of long-term health sequelae of poisoning and health-related quality of life.

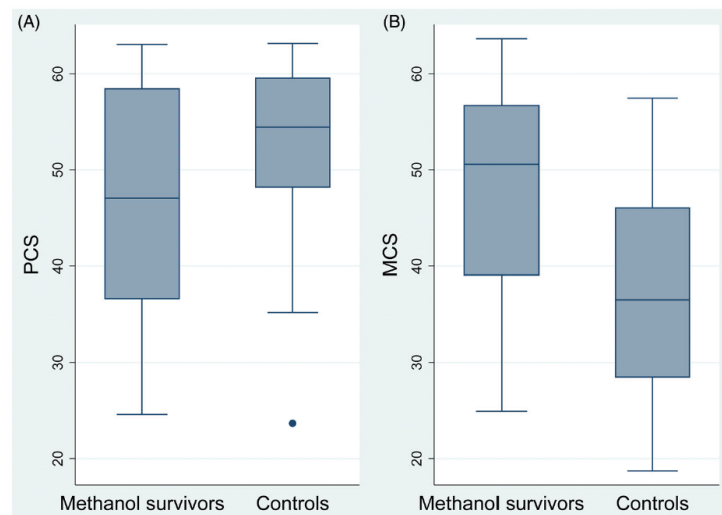
Of 54 patients included in the study, 8 patients filled out only one quality of life questionnaire and 6 patients completed two questionnaires during the study period (10 patients died during the follow-up period and 4 patients participated in less than three rounds of examination), while 40 patients completed the questionnaire during all three rounds of examinations during the 6-year observation. The control group of 23 recruited patients (patients being examined during a randomly chosen study period) with a history of chronic alcohol abuse—consisting of 12 females and 11 males with mean age  $53.5 \pm 7.9$  years—completed the quality of life questionnaire during the first round of clinical examinations. They also underwent an ophthalmology examination (VEP, OCT with RNFL, perimeter, and color vision) and electromyography. Basic demographic, clinical, and laboratory data of the patients from the study population and the controls are presented in Table 1.

**Table 1.** Basic demographic, clinical, and laboratory data of the patients from the study population ( $n=54$ ) and control group ( $n=23$ ), means with SD and absolute numbers (%).

Variable	Methanol-exposed group	Control group	OR	<i>p</i>
Age, years	46.7 [43.1; 50.4; 95%CI]	53.4 [49.9; 51.0; 95%CI]	–	.009
Gender (M/F)	45/9	11/12	–	.001
Chronic alcoholism	38 (70%)	23 (100%)	–	–
Hypertension	22 (40.7%)	4 (17.4%)	3.7 [1.1;12.6]	.047
Diabetes mellitus	8 (14.8%)	1 (4.3%)	4.2 [0.5;35.7]	.191
Ischemic heart disease	8 (14.8%)	1 (4.3%)	4.2 [0.5;35.7]	.191
Hepatopathy	35 (64.8%)	3 (13.0%)	15.6 [4.0;60.6]	<.001
Abnormal visual perimeter	24 (44.4%)	3 (13.0%)	6.2 [1.6;23.4]	.008
Abnormal color vision	25 (46.3%)	3 (13.0%)	6.6 [1.8;25.3]	.005
Refractive error	18 (33.3%)	16 (69.6%)	4.1 [1.4;11.7]	.003
Abnormal RNFL	12 (22.2%)	2 (8.7%)	8.9 [1.9;42.3]	.159
Abnormal VEP	25 (46.3%)	5 (21.7%)	3.6 [1.2;11.2]	.043
Peripheral polyneuropathy	20 (37.0%)	1 (4.3%)	11.1 [1.5;44.7]	.003
Methanol-induced brain damage	23 (42.6%)	–	–	–
Methanol-induced brain hemorrhages	18 (33.3%)	–	–	–
MetOH*, mg/L	1290.0 ± 390.0	–	–	–
Arterial blood pH*	7.21 ± 0.06	–	–	–
Median time to treatment, hours	30 [IQR 14–40]	–	–	–
Antidote (ethanol/fomepizole/no)	40/11/3	–	–	–
Dialysis (IHD/CRRT/no)	24/17/13	–	–	–

M: male; F: female; MetOH: serum methanol concentration; IHD: intermittent hemodialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy; RNFL: retinal nerve fibers layer thickness on optical coherence tomography; VEP: visual evoked potentials.

\*: at admission to hospital with acute methanol poisoning.

**Figure 1.** (A) Physical component summary score in survivors of acute methanol poisoning versus controls. (B) Mental component summary score in survivors of acute methanol poisoning versus controls.

### 3.2. Six-year dynamics of physical and mental components summaries of quality of life

The acute methanol poisoning survivors demonstrated a significantly lower mean PCS score compared to the controls (Figure 1(A)), but a higher MCS score (Figure 1(B)). The age of the patients significantly influenced PCS, PF NBS, BP NBS, and RE NBS. On the other hand, gender had no effect on any component of the scores (all  $p > .05$ ). After adjustment for age, the difference in PCS score became even greater between the groups, while the effect of age was less significant for MCS (Table 2).

The mean scored for all SF-36 components in the study population were lower than the limit of at least 50 points,

data that indicate mild overall disability. However, no component in the study population demonstrated a mean score under 30 points that is indicative of severe overall disability (Table 3). Nevertheless, the absolute number of survivors with the score  $\leq 30$  points in at least one SF-36 component after 6 years of observation was high: 17/40 (42.5%). These patients had brain necrotic lesions with signs of hemorrhages on MRI in 8/17 (47%) cases.

The dynamics of changes in separate PCS and MCS components in the three rounds of examinations during the 6-year observation was insignificant (Table 3). Only the overall feeling of bodily pain significantly worsened with time. There was a notable decline in the dynamics of the PCS score

**Table 2.** Physical and mental component summaries in the survivors of methanol poisoning versus controls (unadjusted and adjusted for age and gender).

Shortcut	Parameter	Groups		Delta	Two sample t-test <i>p</i>	Delta (age adjusted)	Linear regression (age adjusted)	
		Methanol	Controls				<i>p</i> (groups)	Coeff. (age) ( <i>p</i> )
PCS	Physical component summary	46.8	52.3	−5.5	<b>.039</b>	−8.2	<b>.003</b>	−0.4 (<.001)
MCS	Mental component summary	47.3	37.2	10.1	<b>.002</b>	−10.4	<b>.005</b>	NS
PF NBS	Physical functioning	46.8	51.2	−4.4	.056	−8	<b>.001</b>	−0.52 (<.001)
RP NBS	Role limitations due to physical health	46.2	45.6	0.6	.834	−0.75	.83	NS
BP NBS	Bodily pain	49.3	50.8	−1.5	.62	−3.2	.35	−0.3 (<.02)
GH NBS	General health	43.5	45.3	−1.8	.47	3.4	.47	NS
VT NBS	Vitality	48.8	48.2	0.6	.83	−0.63	.82	NS
SF NBS	Social functioning	45.3	36.9	8.4	<b>.016</b>	−7.19	.016	NS
RE NBS	Role emotional	45.7	38.1	7.6	<b>.023</b>	5.5	.154	−0.26 (.042)
MH NBS	Mental health	47.7	41.5	6.2	<b>.039</b>	−10.08	<b>.002</b>	NS

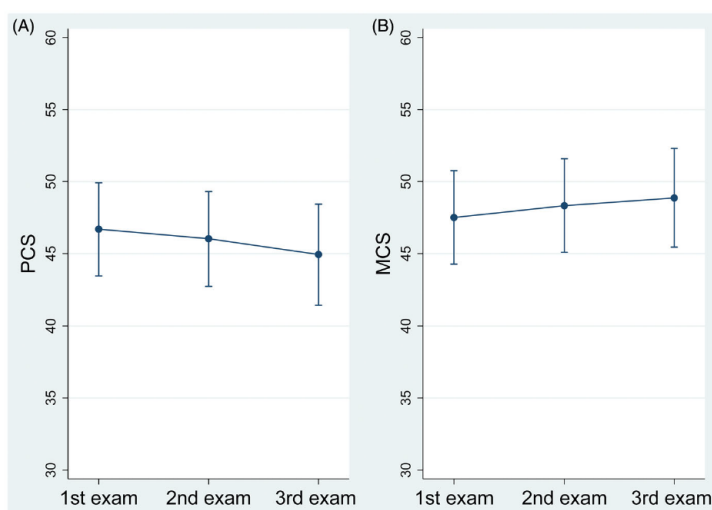
*p* < .05 was considered significant (bold figures).

NS: not significant.

**Table 3.** Dynamics of changes of separate components of PCS and MCS in survivors of acute methanol poisoning during six years of observation (means with SD).

Shortcut	Parameter	1st exam	2nd exam	3rd exam	Delta 1st/3rd	<i>p</i> (linear mixed effect model)
PF NBS	Physical functioning	47.2 ± 11.0	45.7 ± 10.3	46.7 ± 11.8	−0.5	.3
RP NBS	Role limitations due to physical health	46.2 ± 11.0	46.4 ± 12.4	46.9 ± 10.3	0.7	.91
BP NBS	<b>Bodily pain</b>	<b>49.8 ± 13.6</b>	<b>47.7 ± 13.7</b>	<b>46.9 ± 12.9</b>	<b>−2.9</b>	<b>.037</b>
GH NBS	General health	43.7 ± 12.8	44.8 ± 12.4	44.7 ± 12.6	1.0	.45
VT NBS	Vitality	49.2 ± 11.3	51.6 ± 11.7	50.1 ± 10.5	0.9	.12
SF NBS	Social functioning	45.9 ± 12.2	46.4 ± 11.4	46.6 ± 11.2	0.7	.76
RE NBS	Role emotional	46.0 ± 12.6	44.6 ± 12.9	46.6 ± 12.6	0.6	.41
MH NBS	Mental health	48.5 ± 11.3	49.1 ± 11.1	49.4 ± 10.0	0.9	.47

*p* < .05 was considered significant (bold figures).

**Figure 2.** (A) Dynamics of physical component summary score changes in survivors of acute methanol poisoning during six years of observation. (B) Dynamics of mental component summary score changes in survivors of acute methanol poisoning during six years of observation.

during the study period (Figure 2(A)). On the other hand, MCS demonstrated a slow increase during the follow-up (Figure 2(B)).

### 3.3. Admission laboratory data, poisoning treatment modalities, and the quality of life of survivors of methanol poisoning

The effect of admission arterial blood pH as the indicator of the severity of acute methanol poisoning on the follow-up

quality of life of survivors was not significant (Figure 3(A,B)). There was a borderline relationship between higher arterial blood pH and higher PCS (mean slope 13.8 ± 7.5; 95% confidence interval [CI] −0.9 to 28.6; *p* = .066) and MCS (mean slope 9.4 ± 7.2; 95%CI −4.7 to 23.5; *p* = .190). Serum methanol concentration had an insignificant effect on PCS (mean slope −2.7 ± 1.4; 95%CI −5.5 to 0.1; *p* = .060) and MCS (mean slope 1.7 ± 1.4; 95%CI −4.4 to 1.0; *p* = .209) after adjustment for age.

The patients had been treated in hospitals with antidotes to block alcohol dehydrogenase: ethanol in 74% of cases,



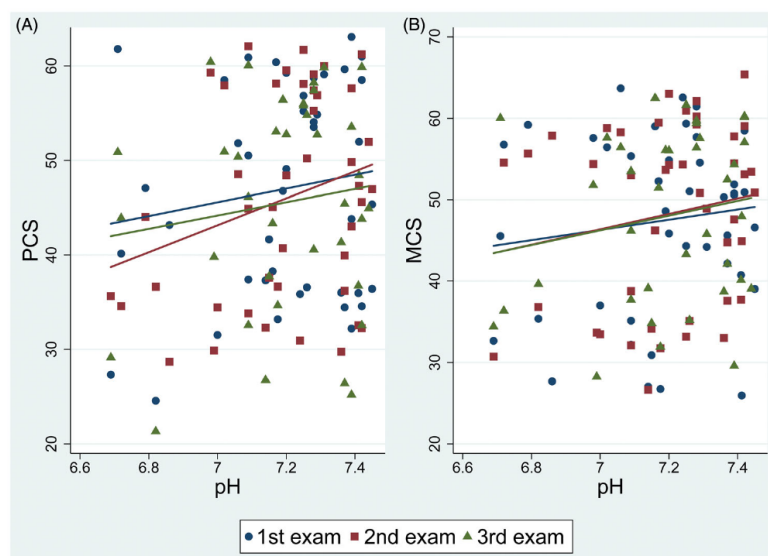


Figure 3. (A) Arterial blood pH at admission and physical component summary score of survivors of acute methanol poisoning. (B) Arterial blood pH at admission and mental component summary score of survivors of acute methanol poisoning.

Table 4. Association of latency P1 and amplitude N1P1 of visual evoked potentials with the follow-up quality of life of survivors of acute methanol poisoning.

Shortcut	Parameter	Linear mixed effect model, slope, 95%CI, <i>p</i>			
		OD P1	OS P1	OD N1P1	OS N1P1
PCS	Physical component summary	−0.7 (−1.2; −0.2), <i>p</i> = .004	−0.4 (−0.7; −0.1), <i>p</i> = .007	1.0 (0.08; 1.9), <i>p</i> = .024	1.0 (0.03; 2.0), <i>p</i> = .042
MCS	Mental component summary	−0.7 (−1.2; −0.2), <i>p</i> = .005	−0.1 (−0.4; 0.2), <i>p</i> = .4	0.3 (−0.7; 1.2), <i>p</i> = .55	0.3 (−0.6; 1.3), <i>p</i> = .49
PF NBS	Physical functioning	−0.8 (−1.1; −0.4), <i>p</i> < .001	−0.4 (−0.6; −0.1), <i>p</i> = .003	0.9 (0.2; 1.7), <i>p</i> = .01	1.0 (0.2; 1.8), <i>p</i> = .013
RP NBS	Role limitations due to physical health	−0.7 (−1.1; −0.2), <i>p</i> = .006	−0.4 (−0.7; −0.1), <i>p</i> = .012	0.9 (−0.05; 1.8), <i>p</i> = .063	0.8 (−0.2; 1.8), <i>p</i> = .105
BP NBS	Bodily pain	−0.8 (−1.4; −0.2), <i>p</i> = .009	−0.5 (−0.8; −0.08), <i>p</i> = .018	1.2 (0.08; 2.3), <i>p</i> = .036	1.2 (0.02; 2.5), <i>p</i> = .046
GH NBS	General health	−0.7 (−1.3; −0.2), <i>p</i> = .009	−0.2 (−0.5; 0.1), <i>p</i> = .26	0.9 (−0.1; 1.9), <i>p</i> = .087	0.9 (−0.1; 1.9), <i>p</i> = .197
VT NBS	Vitality	−0.8 (−1.2; −0.3), <i>p</i> = .002	−0.2 (−0.5; 0.2), <i>p</i> = .33	0.7 (−0.3; 1.6), <i>p</i> = .162	0.5 (−0.5; 1.5), <i>p</i> = .308
SF NBS	Social functioning	−0.7 (−1.1; −0.3), <i>p</i> = .002	−0.3 (−0.6; −0.1), <i>p</i> = .044	0.4 (−0.4; 1.3), <i>p</i> = .32	0.5 (−0.4; 1.5), <i>p</i> = .27
RE NBS	Role emotional	−0.8 (−1.3; −0.3), <i>p</i> = .001	−0.3 (−0.6; −0.01), <i>p</i> = .046	0.7 (−0.2; 1.7), <i>p</i> = .145	0.7 (−0.3; 1.7), <i>p</i> = .190
MH NBS	Mental health	−0.7 (−1.2; −0.3), <i>p</i> = .002	−0.1 (−0.5; 0.2), <i>p</i> = .37	0.5 (−0.5; 1.5), <i>p</i> = .35	0.5 (−0.5; 1.5), <i>p</i> = .36

OD: oculus dexter; OS: oculus sinister; P1: latency P1 of visual evoked potentials; N1P1: amplitude N1P1 of visual evoked potentials. *p* < .05 was considered significant (bold figures).

fomepizole in 20% of cases, and without antidote in 6% of cases. There was no effect of type of antidote applied in the hospital (fomepizole versus ethanol) on the follow-up quality of life of the patients. For PCS, the mean difference was −3.1 (95%CI −10.0 to 3.7; *p* = .367), while for MCS, the mean difference was 0.2 (95%CI −6.2 to 6.6; *p* = .947). The association of separate components of physical and mental scores with the type of antidote was also insignificant (all *p* > .05).

In 76% of patients in the study population, extracorporeal-enhancing elimination was applied. IHD was utilized in 44% of cases, and the methods of CRRT modalities were used in 32% of cases. There was no effect from type of enhanced elimination method applied in the hospital (IHD versus CRRT) on the follow-up quality of life of the patients. For PCS, the mean difference was −5.7 (95%CI −14.0 to 2.6; *p* = .181), while for MCS, the mean difference was 4.0 (95%CI −4.6 to 12.6; *p* = .363). The association of separate components of physical and mental scores with the modality of extracorporeal enhancing elimination was also insignificant (all *p* > .05).

### 3.4. Effect of long-term visual sequelae on the quality of life of survivors of methanol poisoning

The association between optic nerve function measured by VEP and quality of life is presented in Table 4. The prolonged P1 latency reflected the grade of demyelination of axons of the optic nerve and was negatively associated with both PCS and MCS scores. The longer the latency, the lower the PCS, MCS, and their separate components. The association was stronger for right eyes (oculus dexter [OD]) compared to for left eyes (oculus sinister [OS]) because the standard deviation in OD measurements was lower. However, the difference in mean P1 latency between two eyes was not significant (115.3 ± 7.1 sec for OD versus for 117.4 ± 10.7 sec for OS; *p* = .240).

The association between the N1P1 amplitude of evoked potentials of the optic nerve and the components of both physical and mental scores was less strong (Table 4). A decrease in the amplitude reflects acute degeneration of optic nerve axons, the most severe damage of the visual

**Table 5.** Effect of long-term visual sequelae of poisoning (normal RNFL findings versus abnormal RNFL findings) on the follow-up quality of life of survivors of acute methanol poisoning.

Shortcut	Parameter	The unpaired t-test, mean difference in the score of the patients with normal RNFL versus abnormal RNFL, 95%CI, <i>p</i>		
		1st exam	2nd exam	3rd exam
PCS	Physical component summary	10.5 (3.5; 17.5), <i>p</i> = .004	10.9 (4.0; 17.8), <i>p</i> = .003	4.4 (−3.9; 12.7), <i>p</i> = .290
MCS	Mental component summary	9.5 (1.9; 17.1), <i>p</i> = .015	7.3 (−0.4; 15.0), <i>p</i> = .061	7.0 (−0.8; 14.8), <i>p</i> = .076
PF NBS	Physical functioning	9.8 (2.9; 16.7), <i>p</i> = .007	11.3 (5.1; 17.5), <i>p</i> = .001	5.7 (−2.0; 13.4), <i>p</i> = .144
RP NBS	Role limitations due to physical health	9.0 (2.3; 15.7), <i>p</i> = .010	11.3 (3.0; 19.6), <i>p</i> = .009	4.1 (−3.6; 11.8), <i>p</i> = .282
BP NBS	Bodily pain	12.9 (4.5; 21.2), <i>p</i> = .003	7.7 (−1.6; 17.0), <i>p</i> = .102	6.3 (−3.1; 15.7), <i>p</i> = .184
GH NBS	General health	10.8 (2.8; 18.9), <i>p</i> = .010	8.1 (−0.7; 16.2), <i>p</i> = .052	6.1 (−3.2; 15.3), <i>p</i> = .192
VT NBS	Vitality	11.1 (4.4; 17.8), <i>p</i> = .002	6.6 (−1.5; 14.6), <i>p</i> = .107	5.9 (−2.5; 14.3), <i>p</i> = .162
SF NBS	Social functioning	11.1 (3.4; 18.8), <i>p</i> = .006	9.2 (1.7; 16.7), <i>p</i> = .017	4.4 (−4.0; 12.8), <i>p</i> = .294
RE NBS	Role emotional	9.6 (1.6; 17.7), <i>p</i> = .020	12.7 (4.3; 21.0), <i>p</i> = .004	11.9 (3.3; 20.5), <i>p</i> = .008
MH NBS	Mental health	11.0 (4.0; 18.1), <i>p</i> = .003	4.5 (−3.2; 12.1), <i>p</i> = .243	3.7 (−4.2; 11.6), <i>p</i> = .347

RNFL: retinal nerve fibers thickness.

*p* < .05 was considered significant (bold figures).

pathway. In 14/54 (26%) right eyes and 15/54 (28%) left eyes with the most severe damage, the amplitude was not measurable because the evoked visual potentials could not be elicited, and in only 6/54 (11%) of right eyes and 9/54 (17%) of left eyes was an abnormal VEP amplitude detected.

The effect of long-term visual sequelae of methanol poisoning, namely abnormal RNFL thickness, on the follow-up quality of life of survivors is presented in Table 5. All scores were significantly lower in the patients with abnormal RNFL findings, compared to those with normal findings, on the first examination. The difference in the scores between the groups with normal and abnormal RNFL thickness, however, gradually decreased with time and became insignificant on the third examination at 6 years post-discharge. Only the RE NBS score remained significantly lower in those with visual sequelae of poisoning.

### 3.5. Toxic brain lesions, signs of brain hemorrhages on MRI, and quality of life in survivors of acute methanol poisoning

In 53 patients from the study population, brain MRI was performed, and in 1 patient it was contraindicated. Brain lesions were found in 43% of the patients. Of them, 78% had signs of brain hemorrhage on MRI. The association between the presence of brain lesions or brain hemorrhages on MRI imaging and the quality of life during the 6-year observation is presented in Table 6.

The patients with necrotic brain lesions had lower physical and mental scores compared to those without brain lesions, but only the difference in MCS and SF NBS on the first examination was significant. There was no significant difference between the patients with and without brain lesions 6 years post-discharge.

On the other hand, in 18 patients with more severe toxic brain damage, with signs of brain hemorrhages on MRI, the difference in both physical and mental scores was more pronounced on the first examination and remained significant for PCS, BP NBS, and SF NBS on the third examination, or 6 years post-discharge (Table 6).

## 4. Discussion

At present, no information is available regarding health-related quality of life of survivors of acute methanol poisoning and the impact of long-term health sequelae on their life during the years following discharge. In this study, we report a study that prospectively evaluated 6-year dynamics of quality of life in a cohort of patients after a mass methanol poisoning outbreak and relationships between physical and mental components of quality of life and hospital treatment modalities, severity, and visual and CNS sequelae of poisoning. Our study demonstrated that acute methanol poisoning significantly decreased quality of life in the population of survivors, mainly in PCS and PF scores, compared to age-adjusted controls with chronic alcohol abuse without a history of acute methanol exposure. In more than 40% of survivors of methanol poisoning, signs of severe disability were present, with a slow decline in physical component summary during the 6-year observation. On the other hand, the MCS scores were higher compared to the controls, with positive dynamics in the following years. Damage to the optic nerve, with optic axon demyelination and degeneration, was associated with a significant decrease in both PCS and MCS scores. Interestingly, signs of physical and mental adaptation to long-term visual sequelae of methanol poisoning were registered with a gradual reduction in the difference in most of physical and mental scores between the groups with and without visual sequelae during the 6-year observation. Finally, necrotic brain lesions did not promote physical or mild transient effects on mental components of quality of life of survivors during the follow-up. However, signs of brain hemorrhages, which indicate severe toxic brain damage, were associated with a permanent decrease in the physical component score and certain components of the mental score that were still detectable 6 years after discharge.

During methanol mass poisoning outbreaks, the mortality rate may exceed 30%, and the effect of health sequelae of poisoning on the quality of life of survivors may be considered "of secondary importance." Nevertheless, toxic brain damage and visual loss present a serious challenge for the survivors. The prevalence of visual sequelae of toxic optic neuropathy reaches up to 40%, and chronic retinal

Table 6. Effect of toxic brain lesions and brain hemorrhages on the quality of life of survivors of acute methanol poisoning.

Linear mixed effect model											
Shortcut	No brain lesion			Brain lesion			Mean difference, 95%CI, <i>p</i>				
	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	3rd exam
PCS	47.7 (43.5;51.9)	47.6 (43.4;51.8)	46.9 (42.2;55.8)	45.8 (41.0;50.6)	44.1 (39.3;48.9)	45.0 (39.1; 48.7)	-1.9 (-8.3; 4.5); <i>p</i> = .558	-3.5 (-9.8; 2.8); <i>p</i> = .281	-2.6 (-9.1; 3.8); <i>p</i> = .426	-7.1 (-13.5; -0.7); <i>p</i> = .030	-1.0 (-7.4; 5.5); <i>p</i> = .772
MCS	50.4 (46.2;54.6)	48.6 (44.4;52.8)	48.6 (45.0;53.3)	43.3 (38.5;48.1)	47.7 (42.8;52.5)	48.7 (43.3; 53.0)	-3.7 (-9.6; 2.2); <i>p</i> = .225	-5.8 (-11.6; -0.1); <i>p</i> = .048	-2.14 (-8.4; -4.1); <i>p</i> = .505	-3.6 (-10.2; 5.2); <i>p</i> = .320	-1.7 (-8.2; 4.7); <i>p</i> = .593
PF NBS	48.2 (44.0; 52.3)	40.0 (44.2; 51.9)	47.4 (42.9;51.2)	45.2 (40.5; 49.9)	42.2 (37.9; 46.5)	46.3 (40.2; 49.4)	-1.0 (-7.3; 5.2); <i>p</i> = .750	-2.5 (-10.2; 5.2); <i>p</i> = .523	-3.13 (-10.8; 4.5); <i>p</i> = .422	-2.9 (-10.3; 4.3); <i>p</i> = .827	-0.9 (-7.7; 6.0); <i>p</i> = .801
RP NBS	46.9 (42.7;51.1)	48.0 (43.4;52.7)	47.3 (43.2;50.1)	45.9 (41.2;50.5)	44.5 (39.2;49.8)	46.1 (42.3; 51.8)	-5.8 (-13.4; 1.8); <i>p</i> = .133	-0.8 (-7.7; 6.0); <i>p</i> = .801	-3.0 (-11.8; 1.9); <i>p</i> = .157	-3.5 (-11.4; 4.4); <i>p</i> = .383	0.9 (-5.4; 7.2); <i>p</i> = .787
BP NBS	51.8 (46.8;56.9)	48.3 (43.2;53.5)	47.5 (42.1;52.2)	46.0 (40.4;51.7)	45.8 (40.1;51.6)	45.9 (38.3; 45.8)	-2.9 (-10.3; 4.3); <i>p</i> = .827	-0.9 (-7.7; 6.0); <i>p</i> = .801	-3.0 (-11.8; 1.9); <i>p</i> = .157	-3.5 (-11.4; 4.4); <i>p</i> = .383	0.9 (-5.4; 7.2); <i>p</i> = .787
GH NBS	45.0 (40.2;49.8)	45.1 (40.5;49.8)	45.5 (40.5;50.1)	42.0 (36.6;47.5)	44.3 (39.1;49.6)	43.7 (37.7; 48.6)	-4.7 (-11.1; 1.6); <i>p</i> = .144	-3.1 (-9.6; 3.4); <i>p</i> = .352	-3.5 (-11.4; 4.4); <i>p</i> = .383	-0.7 (-7.4; 6.5); <i>p</i> = .901	-0.7 (-7.4; 6.5); <i>p</i> = .901
VT NBS	51.1 (46.8;55.3)	51.6 (47.0;56.2)	49.6 (45.5;54.5)	46.3 (41.6;51.0)	50.7 (45.6;55.8)	50.2 (45.3; 55.5)	-8.4 (-15.1; -1.7); <i>p</i> = .014	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064
SF NBS	49.1 (44.7;53.5)	47.4 (43.1;51.8)	47.7 (43.2;52.2)	40.7 (35.7;45.7)	44.3 (39.5;49.2)	44.6 (37.5; 48.0)	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322
RE NBS	48.9 (44.6;53.6)	45.2 (40.4;50.1)	47.1 (42.2;52.5)	41.9 (36.7;47.2)	43.9 (38.3;49.4)	45.5 (37.9; 49.9)	-7.0 (-14.1; 0.4); <i>p</i> = .064	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322
MH NBS	50.3 (46.0;54.5)	50.1 (46.0;54.3)	48.7 (45.1;53.5)	44.6 (39.8;49.3)	47.0 (42.3;51.6)	50.4 (45.4; 55.0)	-5.7 (-12.0; 0.6); <i>p</i> = .078	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322	-3.2 (-9.4; 3.1); <i>p</i> = .322

Brain hemorrhages											
Shortcut	No hemorrhages			Hemorrhages			Mean difference, 95%CI, <i>p</i>				
	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	2nd exam	3rd exam	1st exam	3rd exam
PCS	48.9 (45.2;52.7)	48.7 (45.1;52.3)	48.0 (45.1;52.6)	42.7 (37.3;48.1)	40.7 (35.4;45.9)	40.6 (32.9; 43.7)	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-8.0 (-14.4; -1.7); <i>p</i> = .013	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033
MCS	49.8 (45.9;53.6)	49.0 (45.1;52.8)	49.5 (45.5;52.9)	42.2 (36.6;47.8)	46.7 (41.1;52.3)	46.1 (42.1; 55.5)	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-8.0 (-14.4; -1.7); <i>p</i> = .013	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033
PF NBS	48.9 (45.2;52.6)	48.2 (44.8;51.6)	48.7 (45.2;51.5)	42.7 (37.4;47.9)	39.9 (35.1;44.7)	43.1 (37.1; 48.4)	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-8.0 (-14.4; -1.7); <i>p</i> = .013	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033	-6.2 (-12.8; 0.3); <i>p</i> = .063	-7.4 (-14.0; -0.6); <i>p</i> = .033
RP NBS	47.7 (44.0;51.5)	48.2 (44.0;52.4)	48.7 (43.2;51.3)	43.9 (38.6;49.2)	43.0 (37.0;49.0)	41.4 (35.8; 47.9)	-3.8 (-10.4; 2.7); <i>p</i> = .249	-5.2 (-12.6; 2.1); <i>p</i> = .164	-7.3 (-9.2; -4.7); <i>p</i> = .06	-5.2 (-12.6; 2.1); <i>p</i> = .164	-7.3 (-9.2; -4.7); <i>p</i> = .06
BP NBS	52.4 (47.9;56.8)	49.9 (45.3;54.4)	49.1 (44.5;53.3)	43.2 (36.9;49.5)	42.1 (35.7;48.5)	40.4 (32.6; 45.9)	-9.1 (-16.5; -1.4); <i>p</i> = .020	-7.2 (-14.4; -0.1); <i>p</i> = .046	-8.7 (-17.6; -1.6); <i>p</i> = .018	-9.1 (-16.5; -1.4); <i>p</i> = .020	-8.7 (-17.6; -1.6); <i>p</i> = .018
GH NBS	46.0 (41.7;50.2)	47.2 (43.1;51.3)	46.0 (41.7;50.4)	39.0 (32.8;45.2)	39.9 (34.1;45.8)	41.0 (34.8; 47.8)	-7.0 (-14.5; 0.5); <i>p</i> = .068	-3.1 (-10.3; 4.0); <i>p</i> = .390	-5.0 (-12.5; 3.0); <i>p</i> = .225	-7.0 (-14.5; 0.5); <i>p</i> = .068	-5.0 (-12.5; 3.0); <i>p</i> = .225
VT NBS	51.1 (47.3;54.9)	52.3 (48.1;56.4)	51.0 (47.4;55.4)	44.7 (39.3;50.1)	49.1 (43.3;55.0)	46.4 (41.4; 53.7)	-6.4 (-13.0; 0.2); <i>p</i> = .057	-6.6 (-13.3; 0.01); <i>p</i> = .050	-4.6 (-11.2; 3.4); <i>p</i> = .303	-6.4 (-13.0; 0.2); <i>p</i> = .057	-4.6 (-11.2; 3.4); <i>p</i> = .303
SF NBS	49.5 (45.7;53.3)	48.3 (44.1;52.1)	48.5 (44.9;52.7)	37.2 (31.8;42.6)	41.7 (36.3;47.1)	40.3 (32.5; 44.6)	-12.3 (-18.9; -5.7); <i>p</i> < .001	-3.9 (-11.6; 3.9); <i>p</i> = .329	-8.2 (-17.4; 3.0); <i>p</i> = .005	-12.3 (-18.9; -5.7); <i>p</i> < .001	-3.9 (-11.6; 3.9); <i>p</i> = .329
RE NBS	47.9 (43.6;52.2)	45.9 (41.5;50.3)	48.1 (43.7;52.8)	41.8 (35.6;47.9)	42.0 (35.6;48.4)	41.6 (32.7; 47.3)	-6.1 (-13.7; 1.3); <i>p</i> = .107	-3.6 (-10.2; 3.0); <i>p</i> = .287	-6.5 (-16.9; 0.3); <i>p</i> = .058	-6.1 (-13.7; 1.3); <i>p</i> = .107	-6.5 (-16.9; 0.3); <i>p</i> = .058
MH NBS	50.4 (46.6;54.1)	50.0 (46.1;53.8)	49.6 (46.2;53.8)	42.5 (37.2;47.8)	46.4 (41.0;51.7)	48.9 (43.7; 55.4)	-7.9 (-14.4; -1.4); <i>p</i> = .018	-3.6 (-10.2; 3.0); <i>p</i> = .287	-0.7 (-7.4; 6.5); <i>p</i> = .901	-7.9 (-14.4; -1.4); <i>p</i> = .018	-3.6 (-10.2; 3.0); <i>p</i> = .287

*p* < .05 was considered significant (bold figures).



neurodegeneration with progressive optic axonal loss may be registered in up to 25% of the patients [37,38]. This process is associated with progressive loss of visual functions, which will limit the patients in their professional and private life. The patients from our cohort had mean scores of all quality of life components that were lower than 50 points. These data suggest at least mild overall disability compared to common population, with the evidence of severe disability in two out of five patients from the study population. The PCS of controls with chronic alcohol abuse was significantly higher after adjustment for age and gender, with the greatest difference in the PF score. This finding reflects limitations in daily life of methanol poisoning-survivors due to serious health sequelae. On the other hand, the MCS in methanol-exposed patients was higher compared to controls, a result that can be attributed to specific cognitive impairment with decreased criticism and emotional changes due to a disruption of functional architecture of frontostriatal circuitry [25,29]. The effect of mandatory abstinence on the recruited controls treated in addictology department on their mental component summary should also be considered.

The severity of metabolic acidosis, characterized by arterial blood pH at admission, is a known prognostic factor of hospital mortality—but not follow-up mortality—in survivors discharged from hospitals [22,27]. The patients with a higher serum methanol concentration are typically more exposed and more severely poisoned, although the impact of methanol concentration on the outcome remains questionable [39,40]. In our study, we found no effect of acute laboratory parameters of severity of poisoning, arterial blood pH, and serum methanol concentration on the follow-up quality of life of survivors.

Fomepizole and ethanol are two antidotes applied for the treatment of acute methanol poisoning; both block alcohol dehydrogenase and stop formic acid production. Fomepizole is the preferred antidote over ethanol because its pharmacokinetics are more predictable than ethanol, it has a safer side effect profile, it shortens intensive care unit (ICU) and hospital stays, and it can decrease the need for hemodialysis. In our previous study, we did not find any difference in outcome, length of ICU stay, or dialysis between patients treated with fomepizole or ethanol [41]. In the present study, there was no association between the types of antidote applied in the hospital with follow-up quality of life of survivors of methanol poisoning. Therefore, no antidote demonstrated an advantage from the perspective of long-term quality of life; both antidotes can be applied without concerns on grounds of effectiveness.

The role of enhanced elimination in the treatment of acute methanol poisoning is well established. IDH and different CRRT modalities are commonly used. IDH provides faster correction of the acidosis and the quicker removal of the toxic metabolite formic acid compared to CRRT [42,43]. In our previous study, more patients appeared to survive without sequelae and less patients died when IDH was used compared to continuous modalities. However, there were no differences in outcome when correcting for the severity of the poisoning, as primarily defined by the degree of

metabolic acidosis. The absence of differences in the long-term follow-up quality of life of survivors of methanol poisoning treated with different hemodialysis modalities demonstrated in our study confirms that the recommendation of “using whatever mode of dialysis available” remains adequate [44].

Brain hemorrhagic lesions are typical findings in survivors of acute methanol poisoning [17,36,45]. In our study population, 18 out of 23 patients with CNS sequelae of poisoning had MRI signs of brain hemorrhages, while 5 patients had more discrete non-hemorrhagic necrotic brain lesions. The patients with brain hemorrhages had a significantly lower PCS score compared to those without hemorrhagic lesions. This difference persisted for at least 6 years of observation. The MCS, also affected by brain hemorrhages, demonstrated certain signs of adaptation over time. Nevertheless, BP and SF scores remained significantly lower in the patients with hemorrhagic brain lesions. Therefore, adaptation of the patients to toxic brain damage with hemorrhagic lesions was slow, and their quality of life remained significantly affected by CNS sequelae of poisoning. These findings indicate that this category of patients are especially suitable for specific medical and psychosocial rehabilitation programs.

## 5. Strength and limitations

Our study has certain strengths and limitations. The strengths include the prospective longitudinal design with 6-year follow-up and three consecutive rounds of examinations according to the same standardized clinical protocol in the same medical facility. The population of 54 survivors of acute methanol poisoning exposed over a relatively short time during one mass “epidemic,” systematically followed at one medical center, represents a sufficient sample size for regression model estimates, but it should be considered as limited. A larger sample size might have provided more significant associations for separate variables and quality of life scores. We did not estimate the effect of possible pre-existing ocular or neurologic diseases on the quality of life of methanol-exposed patients. The 6-year follow-up period provided sufficient time to estimate the long-term dynamics of physical and mental summary scores; therefore, we operated with complete and reliable information on the long-term impact of acute methanol poisoning on the quality of life. We analyzed both the impact of specific variables (severity of poisoning, treatment modalities) and the overall burden of health sequelae of poisoning (hemorrhagic and non-hemorrhagic brain lesions, optic nerve functions, morphological state of ocular retina). However, the SF-36 may not reflect the true impact of the specific cognitive impairment registered in the survivors of methanol poisoning on the MCS. Nevertheless, the SF-36 is still a common, widely used simple and objective tool of measurement of health-related quality of life.

## 6. Conclusion

Acute methanol poisoning is a severe medical condition with high mortality and morbidity rates. It significantly decreased



health-related quality of life of survivors persisting for at least 6 years post-discharge. The more pronounced decrease in quality of life scores was observed in the patients with signs of hemorrhagic toxic brain lesions on MRI and abnormal RNFL thickness on OCT.

### Disclosure statement

The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article. The manuscript has been read and approved by all authors. The authors certify that the submission is not under review at any other publication. The authors certify that the authors have no other submissions and previous reports that might be regarded as overlapping with the current work. The authors declare no financial disclosures.

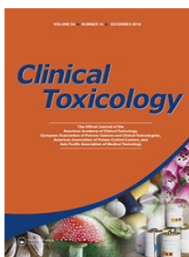
### Funding

This work was supported with the Project 16-27075A of AZV VES 2016 of Ministry of Health and the Projects PROGRES Q25 and Q29, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

### References

- [1] Blug M, Leker J, Plass L, et al. Methanol generation economics. In: Bertau M, Offermanns H, Plass L, Schmidt F, Wernicke HJ, editors. *Methanol: the basic chemical and energy feedstock of the future*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. p. 603–618.
- [2] Kemsley J. Methanol's allure. *Chem Eng News*. 2007;85(49):55–59.
- [3] Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med*. 2005;258(2):181–190.
- [4] Paasma R, Hovda KE, Tikkerber A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol*. 2007;45(2):152–157.
- [5] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol*. 2014;52(10):1013–1024.
- [6] Choi JH, Lee SK, Gil YE, et al. Neurological complications resulting from non-oral occupational methanol poisoning. *J Korean Med Sci*. 2017;32(2):371.
- [7] Ghannoum M, Hoffman RS, Mowry JB, et al. Trends in toxic alcohol exposures in the United States from 2000 to 2013: a focus on the use of antidotes and extracorporeal treatments. *Semin Dial*. 2014;27(4):395–401.
- [8] Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, et al. Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health*. 2015;37(2):354–359.
- [9] Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. *Clin Toxicol*. 2011;49(2):102–107.
- [10] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(4):415–446.
- [11] Brent J, McMartin K, Phillips S, et al. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med*. 2001;344(6):424–429.
- [12] Kraut JA, Mullins ME. Toxic alcohols. *N Engl J Med*. 2018;378(3):270–280.
- [13] Desai T, Sudhalkar A, Vyas U, et al. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(3):358–364.
- [14] Urban P, Zakharov S, Diblík P, et al. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;29(3):471–478.
- [15] Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(5):445–451.
- [16] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol*. 2015;53(9):884–892.
- [17] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(8):737–744.
- [18] Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol Neurochir*. 2017;77(110(3):320–325.
- [19] Galvez-Ruiz A, Elkhamary SM, Asghar N, et al. Visual and neurologic sequelae of methanol poisoning in Saudi Arabia. *SMJ*. 2015;36(5):568–574.
- [20] Reddy NJ, Sudini M, Lewis LD. Delayed neurological sequelae from ethylene glycol, diethylene glycol and methanol poisonings. *Clin Toxicol*. 2010;48(10):967–973.
- [21] Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, et al. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(7):583–586.
- [22] Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol*. 2012;50(9):823–831.
- [23] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem*. 2017;148(3):409–419.
- [24] Chung JY, Ho CH, Chen YC, et al. Association between acute methanol poisoning and subsequent mortality: a nationwide study in Taiwan. *BMC Public Health*. 2018;18(1):985.
- [25] Mana J, Vaneckova M, Klempir J, et al. Methanol poisoning as an acute toxicological basal ganglia lesion model: evidence from brain volumetry and cognition. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(7):1486–1497.
- [26] Nurieva O, Hubacek JA, Urban P, et al. Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol-induced optic neuropathy: four-year follow-up study. *Clin Toxicol*. 2019;57(6):387–397.
- [27] Zakharov S, Rulisek J, Hlusicka J, et al. The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde. *Clin Toxicol*. 2019;1.
- [28] Nurieva O, Kotikova K, Urban P, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem*. 2016;147(1):239–249.
- [29] Peterová K, Brožová H, Klempir J, et al. Gait and balance impairment after acute methanol poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(1):176–182.
- [30] Ware JE, Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473–483.
- [31] Zakharov S, Pelclova D, Urban P, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Ann Emerg Med*. 2016;68(1):52–61.
- [32] Rulisek J, Balik M, Polak F, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care*. 2017;39:190–198.
- [33] Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *CJASN*. 2008;3(1):208–225.
- [34] Mégarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med*. 2005;31(2):189–195.
- [35] McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):505–515.
- [36] Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, et al. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and

- non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(2):228–238.
- [37] Nurieva O, Diblik P, Kuthan P, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2018;191:100–115.
- [38] Bezdicek O, Michalec J, Vaneckova M, et al. Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol*. 2017;59:27–35.
- [39] Hovda KE, Hunderi OH, Rudberg N, et al. Anion and osmolar gaps in the diagnosis of methanol poisoning: clinical study in 28 patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1842–1846.
- [40] Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Roberts DM, et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clin Toxicol*. 2019;57(12):1129–1136.
- [41] Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol*. 2015;53(8):797–806.
- [42] Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol*. 2017;55(2):123–132.
- [43] Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney International*. 2014;86(1):199–207.
- [44] Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med*. 2015;43(2):461–472.
- [45] Aisa TM, Ballut OM. Methanol intoxication with cerebral hemorrhage. *Neurosciences*. 2016;21(3):275–277.



## The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde

Sergey Zakharov, Jan Rulisek, Jiri Hlusicka, Katerina Kotikova, Tomas Navratil, Martin Komarc, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, David Zogala, Jaroslav A. Hubacek, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Lucie Vojtova & Daniela Pelclova

To cite this article: Sergey Zakharov, Jan Rulisek, Jiri Hlusicka, Katerina Kotikova, Tomas Navratil, Martin Komarc, Manuela Vaneckova, Zdenek Seidl, Pavel Diblik, Jan Bydzovsky, Jarmila Heissigerova, David Zogala, Jaroslav A. Hubacek, Michal Miovsky, Jaroslav Sejvl, Lucie Vojtova & Daniela Pelclova (2019): The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde, *Clinical Toxicology*, DOI: [10.1080/15563650.2019.1637525](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1637525)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1637525>



© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



Published online: 12 Jul 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 68



View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at  
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ictx20>

## The impact of co-morbidities on a 6-year survival after methanol mass poisoning outbreak: possible role of metabolic formaldehyde

Sergey Zakharov<sup>a,b</sup>, Jan Rulisek<sup>c</sup>, Jiri Hlusicka<sup>a,b</sup>, Katerina Kotikova<sup>a,b</sup>, Tomas Navratil<sup>b,d</sup>, Martin Komarc<sup>e</sup>, Manuela Vaneckova<sup>f</sup>, Zdenek Seidl<sup>f</sup>, Pavel Diblik<sup>g</sup>, Jan Bydzovsky<sup>g</sup>, Jarmila Heissigerova<sup>g</sup>, David Zogala<sup>h</sup>, Jaroslav A. Hubacek<sup>i</sup>, Michal Miovsy<sup>j</sup>, Jaroslav Sejvl<sup>j</sup>, Lucie Vojtova<sup>k</sup> and Daniela Pelclova<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Occupational Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>b</sup>Toxicological Information Centre, General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>c</sup>Department of Anesthesia and Intensive Care, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>d</sup>Department of Biomimetic Electrochemistry, J. Heyrovsky Institute of Physical Chemistry of the Czech Academy of Sciences, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Department of Methodology, Faculty of Physical Education and Sport, Charles University, Prague, Czech Republic; <sup>f</sup>Department of Radiology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>g</sup>Department of Ophthalmology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>h</sup>Institute of Nuclear Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>i</sup>Center for Experimental Medicine, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; <sup>j</sup>Department of Addictology, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague and General University Hospital, Prague, Czech Republic; <sup>k</sup>Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic

### ABSTRACT

**Context:** The influence of co-morbid conditions on the outcome of acute methanol poisoning in mass poisoning outbreaks is not known.

**Objective:** The objective of this is to study the impact of burden of co-morbidities, complications, and methanol-induced brain lesions on hospital, follow-up, and total mortality.

**Methods:** All patients hospitalized with methanol poisoning during a mass poisoning outbreak were followed in a prospective cohort study until death or final follow-up after 6 years. The age-adjusted Charlson co-morbidity index (ACCI) score was calculated for each patient. A multivariate Cox regression model was used to calculate the adjusted hazards ratio (HR) for death. The survival was modeled using the Kaplan–Meier method.

**Results:** Of 108 patients (mean age with SD 50.9 ± 2.6 years), 24 (54.4 ± 5.9 years) died during hospitalization (mean survival with SD 8 ± 4 days) and 84 (49.9 ± 3.0 years;  $p = .159$ ) were discharged, including 27 with methanol-induced brain lesions. Of the discharged patients, 15 (56.3 ± 6.8 years) died during the follow-up (mean survival 37 ± 11 months) and 69 (48.5 ± 3.3 years;  $p = .044$ ) survived. The hospital mortality was 22%, the follow-up mortality was 18%; the total mortality was 36%. Cardiac/respiratory arrest, acute respiratory failure, multiorgan failure syndrome, and arterial hypotension increased the HR for hospital and total (but not follow-up) mortality after adjustment for age, sex, and arterial pH (all  $p < .05$ ). All patients who died in the hospital had at least one complication. A higher ACCI score was associated with greater total mortality (HR 1.22; 1.00–1.48 95% CI;  $p = .046$ ). Of those who died, 35 (90%) had a moderate-to-high ACCI. The Kaplan–Meier curve demonstrated that patients with a high ACCI had greater follow-up mortality compared to ones with low ( $p = .027$ ) or moderate ( $p = .020$ ) scores. For the patients who died during follow-up, cancers of different localizations were responsible for 7/15 (47%) of the deaths.

**Conclusions:** The character and number of complications affected hospital but not follow-up mortality, while the burden of co-morbidities affected follow-up mortality. Methanol-induced brain lesions did not affect follow-up mortality. Relatively high cancer mortality rate may be associated with acute exposure to metabolic formaldehyde produced by methanol oxidation.

### ARTICLE HISTORY

Received 21 March 2019  
Revised 24 June 2019  
Accepted 24 June 2019  
Published online 9 July 2019



### KEYWORDS

Acute methanol poisoning; formaldehyde; hospital mortality; follow-up mortality; co-morbidities; complications; prognosis

### Introduction

Methanol mass poisoning outbreaks present a major public health problem associated with high lethality rates, therapeutic demands, treatment cost, and serious health sequelae in survivors [1–4]. Recent studies estimate hospital mortality during methanol “epidemics” above 20% and the

prevalence of toxic long-term visual and brain damage at 40–50% in survivors [5–9]. Poisoning outcome is mainly determined by its severity (grade of metabolic acidosis, state of consciousness, and ability to hyperventilate), time to presentation after methanol ingestion, out-of-hospital ethanol administration, and serum ethanol concentration

**CONTACT** Sergey Zakharov  [sergey.zakharov@vfn.cz](mailto:sergey.zakharov@vfn.cz)  Toxicological Information Centre, Department of Occupational Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital, Na Bojišti 1, Prague 120 00, Czech Republic

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.



(as an alcohol dehydrogenase (ADH) inhibitor) at admission to the hospital [10–14].

Although a number of prognostic factors have been identified for hospital survival in acute methanol poisoning, no studies investigated the impact of co-morbidities and complications during hospitalization, as well as long-term health sequelae of poisoning, on hospital, follow-up, and total mortality [15–20]. How to account for the influence of concomitant medical conditions on a patient's short- and long-term outcomes remains unclear. No data are available in the literature as to whether co-morbid conditions and complications may change the prognosis in methanol-poisoned patients independently of poisoning severity. These facts make accurate risk stratification and triage of newly diagnosed patients during mass methanol poisoning outbreaks challenging [21].

Here we report the findings of a prospective cohort study that investigated the impact of the character and number of hospital complications as well as the burden of co-morbidities – defined by the age-adjusted Charlson co-morbidity index (ACCI) score and the number of co-morbid conditions – on the methanol poisoning outcome. We further examined the association of these factors with hospital and follow-up mortality, cause of death, and long-term health sequelae. The ACCI is an age-weighted prognostic score based on several disease categories that has been validated over the last 30 years and has reliably predicted survival in many patient populations [22,23].

We analyzed the associations on a disease-specific level in order to identify separate co-morbidities and treatment complications that especially increased the risk of death. Further, we investigated the relationship between the burden of multiple co-morbidities and complications and total, hospital, and follow-up mortality. We hypothesized that complications during hospitalization may affect hospital mortality independently of age, sex, and severity of acidemia at admission, and the burden of co-morbidities may have a significant influence on follow-up and total mortality after adjustment for these confounders.

## Materials and methods

### Study design and population

For this prospective longitudinal cohort study, we analyzed data from the Czech methanol mass poisoning outbreak, which took place in September–December 2012 [24]. All patients hospitalized with confirmed acute methanol poisoning during this outbreak were included in the study. Patients who died before admission to the hospital were excluded. The clinical, toxicological, and biochemical data, including data on personal and family history, co-morbidities, and chronic alcohol abuse, were obtained from treatment providers by applying a standardized data collection form. Responses were sent to the Toxicological Information Center (TIC) on the day following hospital admission. Information on pre-hospital and hospital therapeutic interventions and the outcome was obtained from hospital discharge reports.

The patients who survived and were discharged from the hospital were informed about the prospective study and

invited to participate. Those who gave their written informed consent were followed in a prospective and systematic manner until death or the last follow-up 6 years later (31 December 2018; the end of the study). These patients were examined four times (at discharge, then 2, 4, and 6 years after discharge) in one hospital according to the same predefined study protocol described in detail in our previous publications [25–29]. The study was approved by the institutional Ethics Committee and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

### Co-morbidity and mortality assessment

Basic demographic and medical parameters, including age, sex, clinical admission (Glasgow coma scale, visual toxicity, neurological, and other clinical signs and symptoms), laboratory data (serum methanol, ethanol, formic acid, arterial blood pH, anion gap, base deficit, bicarbonate, lactate, glucose, creatinine, and others), and treatment modalities (antidote administration, renal replacement therapy, folate substitution, alkalization, mechanical ventilation, vasopressors, and others), were assessed. Co-morbidity data were collected from the patients' primary medical records and the results of the performed clinical examinations. Specific diagnoses were then grouped according to organ systems.

Co-morbidities were assigned to one of these categories: arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases (including ischemic heart diseases, acute coronary syndrome, cardiac arrhythmias, and heart valve diseases), hyperlipoproteinemia, hyperuricemia, kidney diseases, cancer history, stroke history, hypothyroidism, respiratory diseases, anemia, rheumatic diseases, polyneuropathy, alcoholic hepatitis, and epilepsy. The patients were further classified as having 0–1, 2, 3, or 4-or-more co-morbidities. Chronic alcohol abuse and smoking were also considered. Complications during hospital treatment were assigned to one of the following categories: acute respiratory failure/mechanical ventilation, cardiac/respiratory arrest, hospital/aspiration pneumonia, arterial hypotension with low mean arterial blood pressure/vasopressors, delirium, multiorgan failure syndrome, and coma. The patients were categorized as having 0, 1–3, or 4-or-more complications during hospital treatment.

The ACCI score was calculated for each patient based on comorbid health conditions present at the time of hospitalization. A 0–2 ACCI score was considered low, 3–5 was moderate, and 6-or-more was high. Information on the outcome and cause of death was collected from discharge reports that were retrieved through the national total population registry. The linkage was mediated by a personal identity number, a 10-digit number unique to each Czech resident. For patients who died during hospitalization or follow-up, the cause of death was classified as: acute methanol poisoning, malignancy (cancer), cardiovascular disease, alcoholic cirrhosis of liver, or other co-morbid health conditions.

Information on long-term poisoning health sequelae was obtained from the results of follow-up clinical examinations during 6 years of observation. For example, visual sequelae of poisoning were diagnosed by complete ocular examination and standard ophthalmic tests, including visual acuity

measurement, slit-lamp examination, intraocular pressure measurement, fundus examination, color vision, visual fields, optical coherence tomography with retinal nerve fiber layer measurements, and visual evoked potentials. Central nervous system sequelae (methanol-induced brain lesions, mainly bilateral necrosis of the putamen) were diagnosed using magnetic resonance (MR) imaging or computer tomography of the brain, single-photon emission computer tomography, and neurological and neuropsychological examinations [30–32].

### Calculations and data analysis

Descriptive statistics were used to summarize baseline clinical characteristics. Basic descriptive statistics (mean, median, confidence interval (CI), standard deviation (SD), skewness, and kurtosis) were computed for all variables, which were subsequently tested for normality using the Kolmogorov–Smirnov test. The Chi-squared test was used to compare frequency counts of demographic and clinical categorical variables. Explorative regression analyses were applied to test associations between poisoning outcome and each co-morbidity and complication. Significant results were further analyzed by applying a multivariate Cox regression model where we adjusted for age, sex, and poisoning severity (arterial blood pH) at admission. The hazard ratio (HR) and corresponding 95% CI were reported as measures of association and stability.

Survival was modeled using the Kaplan–Meier method with a log-rank test to compare the burden for each co-morbidity index. Overall survival was defined as time from admission to death or last follow-up. The statistical significance was set at  $p < .05$ . The statistical analysis was performed in Excel (Microsoft, Redmond, WA), and formal calculations were produced in QC Expert software 3.1 (Trilobyte, Pardubice, Czech Republic) and IBM SPSS version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## Results

### Patients and baseline characteristics

In August 2012, ten thousands liters of toxic spirits containing mixture of 33% of ethanol and 66% of methanol were produced by two entrepreneurs with windshield liquids and further distributed to several illegal producers of strong alcoholic beverages; all of the specimens were mixed and bottled outside the facilities of legal producers. The liquor looked identical to original bottles of rum, vodka, and local spirits. All samples of toxic alcohol contained mixtures of methanol and ethanol, but the final proportion varied substantially, from 20% methanol/80% ethanol to 50% methanol/50% ethanol, in different kinds of strong alcoholic beverages with an alcohol content of around 40% alcohol by volume [24]. During methanol mass poisoning outbreak, 108 patients were hospitalized with confirmed acute methanol poisoning. Twenty additional patients died outside the hospital and were excluded from the study. Of the 108 hospitalized patients, 24 patients (mean age with SD  $54.4 \pm 5.9$  years) died from acute methanol poisoning during

hospitalization, with a mean survival time with SD of  $8 \pm 4$  d; 84 patients ( $49.9 \pm 3.0$  years;  $p = .159$ ), including 27 patients with methanol-induced brain lesions on MR, survived and were discharged. Of these patients, 15 subjects (mean age  $56.3 \pm 6.8$  years) died during the follow-up period, with a mean survival time of  $37 \pm 11$  months; 69 subjects ( $48.5 \pm 3.3$  years;  $p = .044$ ) survived until the end of the 6-year study period. Therefore, hospital mortality was 22% and follow-up mortality was 18%; total mortality in the study population was 36%. The youngest patient was 16 years old at the time of methanol poisoning and the oldest was 79 years old. Of those who survived acute methanol poisoning and were discharged from the hospital, 54 patients (64%) were included in the prospective clinical follow-up study. The follow-up mortality data in the other 30 (36%) patients were retrieved from the national total population registry. These 30 patients were older than those who agreed with follow-up (mean age with SD  $54.9 \pm 4.7$  versus  $47.1 \pm 3.7$  years,  $p = .012$ ), with insignificant difference in gender distribution ( $p = .341$ ) and in the number of cases with chronic alcoholism ( $p = .187$ ). At admission, difference in serum methanol, ethanol, and arterial blood pH between two groups was insignificant (all  $p > .05$ ). The follow-up survival time in the patients who died in this group did not differ from the follow-up survival of those who agreed with the study ( $31 \pm 13$  versus  $41 \pm 17$  months,  $p = .439$ ). The difference in the number of patients who died during the follow-up in both groups was insignificant (10/54 versus 5/30,  $p = .832$ ). Basic demographic, clinical, and laboratory data of the patients from the study population are presented in Table 1.

### Patients and co-morbidities

At least one co-morbidity was present in 99 (92%) and at least one treatment complication was present in 50 (46%) of the patients in the study population. The prevalence of various co-morbidities and complications is presented in Table 2. Alcoholic hepatitis (including three cases of alcoholic hepatitis with cirrhosis), cardiovascular diseases, and metabolic disorders were among the most frequent conditions. In most patients, four-or-more co-morbidities (up to eight diseases) were present, but there was a significant proportion of patients with only one or none co-morbidity. More than half of the patients had no complications during hospitalization, and all the patients who died in the hospital had at least one treatment complication.

In most of the patients, the ACCI score was moderate-to-high at the time of hospitalization (74%), a result that reflects a significant total burden from co-morbidities. Notably, 96% of patients who died in the hospital had a moderate-to-high ACCI score. Arterial blood pH at admission was the only acute laboratory parameter that significantly impacted hospital mortality.

For follow-up mortality, age and ACCI score had a significant impact; 80% of patients who died during the 6-year observation period had a moderate-to-high ACCI score and were older than 50 years. The effect of poisoning severity and character and number of hospital complications on

Table 1. Basic demographic, clinical and laboratory data of 108 patients with acute methanol poisoning (n, % means with SD).

Parameter	All (n = 108)	Died hospital (n = 24)	Survived hospital (n = 84)	P <sub>died/survived</sub> hosp.	Died follow-up (n = 15)	Total survived (n = 69)	P <sub>died</sub> follow-up/survived	P <sub>died/survived</sub> total	Methanol-induced brain lesions (n = 27)	No brain lesions (n = 57)	P <sub>brain lesions/no lesions</sub>
Female gender	23 (21%)	8 (33%)	15 (18%)	.108	2 (13%)	13 (19%)	.623	.416	7 (26%)	8 (14%)	.194
Age, years	50.9 ± 2.6	54.4 ± 5.9	49.9 ± 3.0	.159	56.3 ± 6.8	48.5 ± 3.3	.044	.016	44.3 ± 4.7	52.5 ± 3.6	.009
Age categories											
16–40	27 (25%)	3 (12%)	24 (29%)		2 (13%)	22 (32%)			11 (41%)	13 (23%)	
41–50	19 (18%)	4 (17%)	15 (18%)		1 (7%)	14 (20%)			5 (19%)	10 (18%)	
51–60	32 (30%)	9 (37%)	23 (27%)		6 (40%)	17 (25%)			9 (33%)	14 (25%)	
61–more	30 (27%)	8 (34%)	22 (26%)		6 (40%)	16 (23%)			2 (7%)	20 (34%)	
Chronic alcohol abuse	88 (81%)	13 (54%)	75 (89%)	.481	13 (87%)	26 (36%)	.410	.271	21 (78%)	54 (95%)	.905
Smoking	63 (58%)	4 (17%)	59 (70%)	.611	9 (60%)	13 (33%)	.592	.869	14 (52%)	45 (79%)	.832
Number of co-morbidities	2.9 ± 0.4	2.0 ± 0.7	3.2 ± 0.4	.008	3.9 ± 1.0	2.8 ± 0.6	.069	.560	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.5	.818
0–1	25 (23%)	9 (37%)	16 (19%)		1 (7%)	10 (26%)			6 (22%)	10 (18%)	
2	24 (22%)	8 (34%)	16 (19%)		2 (13%)	10 (26%)			4 (15%)	12 (21%)	
3	24 (22%)	4 (17%)	20 (24%)		4 (27%)	16 (23%)			6 (22%)	14 (25%)	
4–more	35 (33%)	3 (12%)	32 (38%)		8 (53%)	24 (35%)			11 (41%)	21 (36%)	
Number of complications	1.5 ± 0.3	3.4 ± 0.4	0.9 ± 0.3	<.001	1.1 ± 0.9	2.5 ± 0.6	.704	<.001	1.9 ± 0.7	0.5 ± 0.3	.001
0	58 (54%)	0 (0%)	58 (69%)		10 (67%)	48 (70%)			11 (41%)	47 (82%)	
1–3	32 (30%)	14 (58%)	18 (21%)		4 (27%)	14 (20%)			10 (37%)	8 (14%)	
4–more	18 (16%)	10 (42%)	8 (10%)		1 (6%)	7 (10%)			6 (22%)	2 (4%)	
ACCI score	3.9 ± 0.4	5.3 ± 0.9	3.6 ± 0.5	<.001	4.7 ± 1.2	3.3 ± 0.5	.015	<.001	3.6 ± 0.9	3.5 ± 0.5	.893
ACCE categories											
0–2	28 (26%)	1 (4%)	27 (32%)		3 (20%)	24 (35%)			7 (26%)	20 (35%)	
3–5	55 (51%)	13 (54%)	42 (50%)		5 (33%)	37 (54%)			16 (59%)	26 (46%)	
6–more	25 (23%)	10 (42%)	15 (18%)		7 (47%)	8 (11%)			4 (15%)	11 (19%)	
S-MeOH <sup>a</sup> , mg/L	1350 ± 270	1630 ± 600	1290 ± 310	.340	1440 ± 840	1260 ± 340	.671	.330	2060 ± 790	920 ± 240	.009
Under 500	32 (30%)	3 (12%)	29 (35%)		4 (27%)	25 (36%)			6 (22%)	23 (40%)	
500–1000	23 (21%)	4 (17%)	19 (23%)		3 (20%)	16 (23%)			3 (11%)	16 (28%)	
1000–more	53 (49%)	12 (50%)	41 (42%)		13 (53%)	28 (41%)			18 (67%)	23 (32%)	
S-EOH <sup>a</sup> , mg/L	420 ± 180	0	530 ± 220	–	580 ± 640	520 ± 240	.847	.124	300 ± 360	650 ± 280	.149
Negative	67 (62%)	24 (100%)	43 (51%)		6 (40%)	37 (54%)			17 (63%)	26 (46%)	
Under 500	19 (18%)	0	19 (23%)		5 (33%)	14 (20%)			7 (26%)	12 (21%)	
500–more	22 (20%)		22 (26%)		4 (27%)	18 (26%)			3 (11%)	19 (33%)	
Arterial pH <sup>a</sup>	7.12 ± 0.05	6.81 ± 0.08	7.21 ± 0.05	<.001	7.26 ± 0.11	7.19 ± 0.06	.293	.001	7.02 ± 0.1	7.29 ± 0.04	<.001
Under 7	32 (30%)	19 (79%)	13 (15%)		2 (13%)	11 (16%)			11 (40%)	2 (4%)	
7.0–7.2	26 (24%)	3 (12%)	23 (27%)		4 (27%)	19 (28%)			8 (30%)	15 (26%)	
7.2–more	50 (46%)	0	50 (58%)	.015	9 (60%)	41 (56%)			8 (30%)	42 (70%)	.020
Hemodialysis											
No	28 (26%)	4 (17%)	24 (29%)		3 (20%)	21 (30%)			4 (15%)	20 (35%)	
IHD	40 (37%)	5 (21%)	35 (42%)		6 (40%)	29 (42%)			11 (41%)	24 (42%)	
CWHD	40 (37%)	15 (62%)	25 (29%)	.657	6 (40%)	19 (28%)	.462	.390	12 (44%)	13 (23%)	.079
Antidote											
No	10 (9%)	5 (21%)	5 (6%)		1 (7%)	4 (6%)			1 (4%)	4 (7%)	
Ethanol	73 (68%)	12 (50%)	61 (73%)		12 (80%)	49 (71%)			17 (63%)	44 (77%)	
Fomepizole	25 (23%)	7 (29%)	18 (21%)		2 (13%)	16 (23%)			9 (33%)	9 (16%)	
Folate	80 (74%)	14 (58%)	66 (79%)	.049	14 (93%)	52 (75%)	.046	.691	21 (78%)	45 (79%)	.905
First aid	33 (31%)	1 (4%)	32 (38%)	<.001	7 (47%)	25 (36%)	.462	.093	8 (30%)	24 (42%)	.283

S-MeOH: serum concentration of methanol; S-EOH: serum concentration of ethanol; IHD: intermittent hemodialysis; CWHD: continuous veno-venous hemodialysis; p &lt; .05 was considered significant (bold figures).

<sup>a</sup>Measured at admission to hospital with acute poisoning.

Table 2. Prevalence of co-morbidities and treatment complications in 108 patients with acute methanol poisoning.

Co-morbidity	All, n (%)	PSS score, 1 (n, %)			Died hospital (n = 24)	Survived hospital (n = 84)	P <sub>died</sub> /hosp.	Died follow-up (n = 15)	Total died (n = 39)	Total survived (n = 69)	P <sub>died</sub> /follow-up	Methanol-induced brain lesions (n = 27)	No brain lesions (n = 57)	P <sub>brain lesions</sub> /no lesions
		2 (n, %)	3 (n, %)	4 (n, %)										
1. Arterial hypertension	46 (43%)	16 (35%)	8 (17%)	22 (48%)	8	38	.307	7	15	31	.905	7	31	.015
2. Diabetes mellitus	13 (12%)	3 (23%)	7 (54%)	3 (23%)	2	11	.535	3	5	8	.395	2	9	.247
Cardiovascular diseases, any														
3. Ischemic heart diseases	27 (25%)	11 (41%)	5	22	5	22	.195	7	12	15	.187	9	13	.625
4. Acute coronary syndrome	17 (16%)	4 (15%)	2	15	2	15	.699	5	7	10	–	4	11	–
5. Cardiac arrhythmias	3 (3%)	1	1	2	1	2	.894	0	1	2	.607	2	0	.314
6. Heart valve disease	4 (4%)	1	1	3	1	3	.699	1	2	2	.470	2	1	.643
7. Hyperlipoproteinemia	3 (3%)	1	1	2	1	2	–	1	2	1	–	1	1	–
	49 (45%)	17 (35%)	1	48	1	48	<.001	10	11	38	.422	17	31	.470
8. Hyperuricemia	19 (18%)	8 (42%)	1	18	1	18	.007	3	4	15	.885	7	11	.501
9. Kidney diseases	29 (27%)	11 (38%)	14	15	14	15	.001	3	17	12	.816	10	5	.010
10. Cancer (history)	3 (3%)	12 (41%)	1	2	1	2	.699	1	2	1	.470	0	2	–
11. Stroke (history)	3 (3%)	2 (67%)	1 (34%)	2	1	2	.699	0	1	2	–	0	2	–
12. Hypothyroidism	7 (6%)	1 (14%)	0	7	0	7	–	1	1	6	.802	1	6	.227
13. Respiratory diseases	7 (6%)	2 (29%)	2 (29%)	5	2	5	.683	3	5	2	.149	1	4	.519
14. Anemia	10 (9%)	4 (57%)	1	9	1	9	.228	3	4	6	.349	3	6	.958
15. Rheumatic diseases	5 (5%)	5 (50%)	0	5	0	5	–	0	0	5	–	3	2	.268
16. Polyneuropathy	22 (21%)	11 (50%)	1	21	1	21	.002	4	5	17	.896	9	12	.254
17. Epilepsy	5 (5%)	7 (32%)	0	5	0	5	–	2	2	3	.372	0	5	–
18. Alcoholic hepatitis	69 (64%)	23 (34%)	12	57	12	57	.114	12	24	45	.277	18	39	.876
		16 (23%)												
		30 (43%)												

(continued)



Table 2. Continued.

Co-morbidity	PSS score, All, n (%)			Survived hospital (n = 84)	Died hospital (n = 24)	P <sub>died/hosp.</sub> survived	Died follow-up (n = 15)	Total survived (n = 69)	P <sub>died/ survived</sub> total	Methanol-induced brain lesions (n = 27)	No brain lesions (n = 57)	P <sub>brain lesions/ no lesions</sub>
	1 (n, %)	2 (n, %)	3 (n, %)									
Complication	43 (40%)	21 (4%)	22 (8%)	21	22	<.001	4	18	.964	16	6	<.001
1. Acute respiratory failure/mechanical ventilation	5 (12%)	37 (86%)	0	1	8	.004	0	1	–	1	0	–
2. Cardiac/respiratory arrest	9 (8%)	0	0	15	4	.895	3	12	.816	9	6	.033
3. Hospital/aspiration pneumonia	19 (18%)	9 (100%)	4 (21%)	8	2	.862	3	5	.283	4	4	.329
4. Alcohol delirium	10 (9%)	12 (63%)	2 (20%)	2	7	.012	1	1	.470	1	1	.643
5. Multiorgan failure syndrome	9 (8%)	0	0	13	20	<.001	3	10	.603	8	5	.042
6. Arterial hypotension/vasopressors	33 (31%)	9 (100%)	1 (3%)	17	20	<.001	2	15	.474	12	5	.002
7. Coma	37 (34%)	30 (91%)	0	37 (100%)	0							

PSS, poisoning severity score.  
p < .05 was considered significant (bold figures).

survivor follow-up mortality was not significant. The patients who survived poisoning with methanol-induced brain lesions were elder, with more severe poisoning (lower arterial pH and higher serum methanol), and had a greater number of treatment complications compared to those without brain lesions. The effect of chronic alcohol abuse and smoking was not significant for hospital, follow-up, or total mortality.

#### Associations between specific treatment complications, co-morbidities, and total and hospital mortality

Explorative analyses of the association between treatment complications and outcome revealed a significant association between hospital or total mortality and cardiac/respiratory arrest, acute respiratory failure, arterial hypotension with low mean arterial blood pressure, coma, or multiorgan failure syndrome, but not with hospital pneumonia or alcohol delirium. In separate co-morbidity categories, only kidney diseases and metabolic disorders were associated with poisoning outcome.

In a Cox regression model, cardiac/respiratory arrest, acute respiratory failure, and arterial hypotension with low mean arterial blood pressure were significant complications for both hospital and total mortality, while multiorgan failure syndrome was a significant complication for hospital mortality (Table 3). All patients who died in the hospital had at least one treatment complication, and the presence of any complication influenced total mortality in the study population after adjustment for sex, age, and poisoning severity. For the separate co-morbidity categories, after adjustment, only kidney diseases negatively affected hospital mortality, while hyperlipoproteinemia demonstrated a certain protective effect on both hospital and total mortality.

The total number of co-morbidities, but not ACCI score, affected hospital mortality closely to the limit of significance after adjustment for confounders. However, a higher ACCI score was associated with greater total mortality in the study population. The risk of death was 22% higher for the patients with a high ACCI score.

#### Association between the burden of co-morbidities and 6-year follow-up mortality

During the 6-year follow-up, 15 of 84 patients died. The causes of death were the following: oncological diseases in seven (47%) cases (cancer of prostate, pancreatic cancer, esophageal cancer, lung cancer, and acute leukemia), cardiac diseases in four cases (coronary heart disease and cardiomyopathy), alcoholic liver cirrhosis in three cases, and complications from diabetes mellitus in one patient. The patients who died were older than those who survived ( $56.3 \pm 6.8$  versus  $48.5 \pm 3.3$  years, respectively;  $p = .044$ ). The patients who died during follow-up did not differ from those who survived with regards to gender, number of cases with chronic alcohol abuse, or smoking (all  $p > .05$ ). The presence of methanol-induced brain lesions and long-term visual sequelae of poisoning did not differ between patients who died and survived

**Table 3.** Results of Cox regression analyses of hazard ratio (HR) of total mortality ( $n=39$ ), hospital mortality ( $n=24$ ), and separate complications and co-morbidities in 108 patients with acute methanol poisoning (unadjusted and adjusted for sex, age, arterial blood pH at admission; HR with 95% CI are shown).

	Total mortality						Hospital mortality					
	Crude HR	95 % CI	<i>p</i>	Adjusted HR	95 % CI	<i>p</i>	Crude HR	95 % CI	<i>p</i>	Adjusted HR	95 % CI	<i>p</i>
Treatment complication												
Cardiac/respiratory arrest	23.04	7.73–68.64	<b>&lt;.001</b>	11.89	3.34–42.38	<b>&lt;.001</b>	23.04	7.73–68.64	<b>&lt;.001</b>	7.80	2.08–29.26	<b>.002</b>
Arterial hypotension/vasopressors	5.89	3.01–11.53	<b>&lt;.001</b>	4.41	1.69–11.53	<b>.002</b>	22.04	6.48–74.93	<b>&lt;.001</b>	6.23	1.38–28.11	<b>.017</b>
Acute respiratory failure	4.52	2.25–9.09	<b>&lt;.001</b>	2.99	1.03–8.69	<b>.044</b>	41.56	5.58–309.63	<b>&lt;.001</b>	11.24	1.10–115.33	<b>.042</b>
MOF	7.33	3.22–16.66	<b>&lt;.001</b>	4.22	1.73–10.27	<b>.002</b>	7.96	3.19–19.87	<b>&lt;.001</b>	3.61	1.30–10.05	<b>.014</b>
Coma	3.61	1.87–6.98	<b>&lt;.001</b>	2.28	0.82–6.28	<b>.112</b>	13.42	4.52–39.89	<b>&lt;.001</b>	3.45	0.65–18.22	<b>.145</b>
Hospital/aspiration pneumonia	1.05	0.46–2.39	<b>.911</b>	0.76	0.32–1.77	<b>.522</b>	0.92	0.31–2.71	<b>.874</b>	0.76	0.24–2.37	<b>.634</b>
Alcohol delirium	1.55	0.60–4.00	<b>.364</b>	1.01	0.39–2.66	<b>.977</b>	0.84	0.20–3.60	<b>.816</b>	0.49	0.11–2.18	<b>.345</b>
Any complication	4.64	2.23–9.66	<b>&lt;.001</b>	2.66	1.00–7.09	<b>.051</b>						
Co-morbidity												
Arterial hypertension	0.77	0.39–1.50	<b>.444</b>	0.50	0.24–1.04	<b>.062</b>	0.70	0.29–1.66	<b>.415</b>	0.55	0.20–1.52	<b>.252</b>
Diabetes mellitus	1.24	0.48–3.18	<b>.660</b>	0.96	0.36–2.60	<b>.943</b>	0.75	0.18–3.23	<b>.705</b>	0.70	0.14–3.46	<b>.666</b>
Cardiovascular disease, any	1.45	0.68–3.08	<b>.335</b>	1.58	0.69–3.58	<b>.277</b>	0.66	0.20–2.24	<b>.507</b>	1.27	0.34–4.74	<b>.727</b>
Ischemic heart disease	1.26	0.55–2.89	<b>.578</b>	1.17	0.48–2.83	<b>.730</b>	0.52	0.12–2.22	<b>.375</b>	0.79	0.17–3.67	<b>.767</b>
Acute coronary syndrome	1.60	0.22–11.70	<b>.643</b>	0.94	0.12–7.19	<b>.949</b>	2.34	0.31–17.44	<b>.406</b>	1.27	0.15–10.56	<b>.824</b>
Atrial fibrillation/ cardiac arrhythmia	2.07	0.50–8.65	<b>.317</b>	1.42	0.32–6.26	<b>.641</b>	1.42	0.19–10.59	<b>.730</b>	0.79	0.10–6.21	<b>.826</b>
Heart valve disease	1.87	0.45–7.79	<b>.390</b>	2.40	0.56–10.31	<b>.239</b>	1.42	0.19–10.59	<b>.730</b>	1.96	0.25–15.54	<b>.523</b>
Hyperlipoproteinemia	0.33	0.16–0.69	<b>.003</b>	0.43	0.20–0.91	<b>.028</b>	0.05	0.01–0.34	<b>.003</b>	0.10	0.01–0.72	<b>.023</b>
Hyperuricemia	0.51	0.18–1.45	<b>.208</b>	0.54	0.19–1.55	<b>.249</b>	0.20	0.03–1.52	<b>.121</b>	0.38	0.05–3.01	<b>.362</b>
Kidney diseases	1.70	1.22–2.37	<b>.002</b>	1.38	0.92–2.07	<b>.124</b>	2.45	1.58–3.79	<b>&lt;.001</b>	1.71	1.01–2.88	<b>.044</b>
Cancer history	1.55	0.76–3.17	<b>.227</b>	1.28	0.60–2.75	<b>.524</b>	1.36	0.50–3.71	<b>.550</b>	0.80	0.26–2.49	<b>.704</b>
Stroke history	1.11	0.15–8.13	<b>.916</b>	1.06	0.13–8.50	<b>.953</b>	1.85	0.25–13.73	<b>.550</b>	0.73	0.07–7.34	<b>.792</b>
Alcoholic hepatitis	0.82	0.42–1.63	<b>.577</b>	0.86	0.44–1.70	<b>.669</b>	0.56	0.24–1.30	<b>.176</b>	0.53	0.22–1.27	<b>.155</b>
Hypothyroidism	0.33	0.05–2.41	<b>.275</b>	0.32	0.04–2.45	<b>.274</b>	0.04	0.00–47.58	<b>.381</b>			
Respiratory diseases	2.67	1.04–6.88	<b>.042</b>	2.06	0.76–5.57	<b>.154</b>	1.59	0.37–6.79	<b>.534</b>	1.80	0.40–8.10	<b>.443</b>
Anemia	1.07	0.38–3.04	<b>.894</b>	0.84	0.29–2.41	<b>.741</b>	0.39	0.05–2.89	<b>.356</b>	0.33	0.04–2.52	<b>.283</b>
Polymyopathy	0.56	0.22–1.45	<b>.235</b>	0.45	0.17–1.19	<b>.107</b>	0.17	0.02–1.27	<b>.084</b>	0.17	0.02–1.30	<b>.088</b>
Epilepsy	1.00	0.24–4.18	<b>.996</b>	2.96	0.63–13.96	<b>.171</b>	0.05	0.00–159.88	<b>.459</b>			
Chronic alcoholism	1.62	0.56–4.64	<b>.373</b>	1.48	0.51–4.34	<b>.474</b>	1.64	0.37–7.26	<b>.516</b>	1.29	0.27–6.15	<b>.748</b>
Methanol-induced brain lesions	0.35	0.08–1.55	<b>.165</b>	0.85	0.15–4.87	<b>.858</b>						
Any comorbidity	1.00	0.24–4.15	<b>.996</b>	0.42	0.10–1.82	<b>.246</b>	0.61	0.14–2.60	<b>.501</b>	0.23	0.05–1.07	<b>.061</b>
ACCI score	1.33	1.17–1.51	<b>&lt;.001</b>	1.22	1.00–1.48	<b>.046</b>	1.35	1.16–1.58	<b>&lt;.001</b>	1.17	0.92–1.49	<b>.201</b>
Number co-morbidities	0.95	0.78–1.15	<b>.568</b>	0.87	0.71–1.07	<b>.195</b>	0.74	0.56–0.97	<b>.032</b>	0.75	0.57–1.00	<b>.050</b>

HR: hazard ratio; MOF: multiorgan failure; ACCI: age-adjusted Charlson co-morbidity index.  
 $p < .05$  was considered significant (bold figures).

( $p = .277$  and  $0.490$ , respectively). Admission laboratory parameters that reflected poisoning severity and the presence and number of treatment complications had no impact on follow-up mortality (all  $p > .05$ ).

The effect of separate treatment complications on mortality during the years following hospital discharge was not significant. Only the patients with an episode of alcohol delirium during hospitalization had an almost five-fold greater risk of death during the 6-year follow-up (Table 4). These patients had severe alcohol dependence at admission to the hospital, and delirium was caused by withdrawal syndrome after stopping treatment with the antidote.

With univariate analysis, a higher ACCI score was associated with greater follow-up mortality. Patients with cardiovascular and respiratory diseases had an increased risk of death, but there was no effect of alcoholism and alcoholic hepatitis on follow-up mortality. When controlling for confounders, atrial fibrillation or other cardiac arrhythmias and respiratory diseases increased the risk of death. Methanol-induced brain lesions did not affect follow-up mortality.

The Kaplan–Meier curve revealed a significant difference in overall survival in patients with a higher ACCI score (6-or-

more) compared to low ( $p < .001$ ) and moderate ( $p = .013$ ) scores (Figure 1) and in patients without complications during hospital treatment compared to 1–3 or 4-or-more complications (both  $p < .001$ ). However, there was no survival difference between patients with a moderate or high number of complications (Figure 2).

With regards to 30-d hospital survival, patients with a low ACCI score had significantly higher survival compared to those with moderate ( $p = .023$ ) or high ( $p = .001$ ) scores, whereas the difference between the last two groups was not significant (Figure 3). The results were similar for hospital survival when considering the complication number: patients without hospital complications had significantly higher survival compared to 1–3 and 4-or-more complications (both  $p < .001$ ), but the difference was not significant between the patients with moderate or high numbers of complications (Figure 4).

Finally, for follow-up survival, patients with a higher ACCI score (6-or-more) had significantly greater mortality compared to ones with a low ( $p = .027$ ) or moderate ( $p = .020$ ) score (Figure 5). There was no effect from the number of complications during hospital treatment on six-year follow-up survival for hospital survivors (Figure 6).

**Table 4.** Results of Cox regression analyses of hazard ratio (HR) of 6-year follow-up mortality and separate complications and co-morbidities in 84 survivors of acute methanol poisoning (unadjusted and adjusted for sex, age, arterial blood pH at admission; HR with 95% CI are shown).

	PSS score, 1 (n, %) 2 (n, %) 3 (n, %)	Crude HR	95 % CI	<i>p</i>	Adjusted HR	95 % CI	<i>p</i>
<b>Treatment complications</b>							
Arterial hypotension/vasopressors	1 (8%) 1 (8%) 11 (84%)	0.96	0.21–4.29	.957	2.98	0.50–17.58	.228
Acute respiratory failure	1 (5%) 2 (9%) 19 (86%)	0.77	0.21–2.75	.682	3.17	0.58–17.24	.183
MOF	0 0 2 (100%)	5.17	0.67–39.67	.114	9.68	0.85–110.19	.067
Coma	0 0 17 (100%)	0.29	0.04–2.21	.232	0.66	0.08–5.67	.705
Hospital/aspiration pneumonia	4 (27%) 2 (13%) 9 (60%)	1.29	0.36–4.62	.696	2.03	0.51–8.17	.318
Alcohol delirium	2 (25%) 2 (25%) 4 (50%)	3.34	0.93–12.01	.065	4.67	1.25–17.42	.022
Any complication	4 (16%) 2 (8%) 19 (76%)	0.90	0.28–2.88	.861	1.67	0.45–6.16	.444
<b>Co-morbidities</b>							
Arterial hypertension	16 (42%) 8 (21%) 14 (37%)	0.90	0.31–2.58	.839	0.53	0.17–1.69	.282
Diabetes mellitus	3 (27%) 3 (27%) 5 (46%)	2.14	0.60–7.68	.242	1.70	0.44–6.51	.440
Cardiovascular disease, any	10 (46%) 8 (36%) 4 (18%)	3.46	1.20–9.98	.022	2.36	0.76–7.35	.140
Ischemic heart disease	7 (46%) 4 (27%) 4 (27%)	2.96	0.99–8.83	.052	1.88	0.56–6.32	.307
Atrial fibrillation/ cardiac arrhythmia	1 (33%) 0 2 (67%)	3.74	0.49–28.76	.205	13.25	1.33–131.81	.027
Heart valve disease	2 (100%) 0 0	2.71	0.35–20.74	.337	2.13	0.27–16.82	.471
Hyperlipoproteinemia	17 (35%) 10 (21%) 21 (44%)	1.35	0.45–4.02	.594	1.57	0.50–4.91	.439
Hyperuricemia	8 (45%) 4 (22%) 6 (33%)	1.05	0.29–3.75	.945	1.01	0.28–3.67	.994
Kidney diseases	11 (73%) 4 (27%) 0	0.82	0.39–1.73	.596	1.06	0.47–2.39	.890
Cancer history	0 1 (50%) 1 (50%)	1.87	0.67–5.18	.232	1.47	0.52–4.12	.466
Alcoholic hepatitis	23 (41%) 15 (26%) 19 (33%)	1.70	0.47–6.09	.415	1.71	0.47–6.24	.419
Hypothyroidism	1 (14%) 2 (29%) 4 (57%)	0.82	0.11–6.25	.846	1.12	0.12–10.01	.922
Respiratory diseases	1 (20%) 2 (40%) 2 (40%)	4.86	1.34–17.54	.016	4.99	1.16–21.48	.031
Anemia	3 (34%) 2 (22%) 4 (44%)	2.55	0.71–9.15	.152	2.42	0.67–8.74	.177
Polyneuropathy	11 (52%) 4 (19%) 6 (29%)	1.35	0.42–4.30	.614	1.21	0.36–4.03	.762

(continued)

Table 4. Continued.

	PSS score, 1 (n, %) 2 (n, %) 3 (n, %)	Crude HR	95 % CI	<i>p</i>	Adjusted HR	95 % CI	<i>p</i>
Epilepsy	1 (20%) 2 (40%) 2 (40%)	2.77	0.62–12.41	.182	1.65	0.34–8.06	.535
Chronic alcoholism	31 (41%) 15 (20%) 29 (39%)	1.59	0.36–7.12	.542	1.67	0.35–7.91	.516
Methanol-induced brain lesions	6 (22%) 2 (8%) 19 (70%)	0.35	0.08–1.55	.165	0.85	0.15–4.87	.858
ACCI score		1.28	1.02–1.60	.030	1.35	0.96–1.89	.087
Number co-morbidities		1.29	0.98–1.69	.069	1.23	0.93–1.63	.151

HR: hazard ratio; MOF: multiorgan failure syndrome; ACCI: age-adjusted Charlson co-morbidity index.  
 $p < .05$  was considered significant (bold figures).

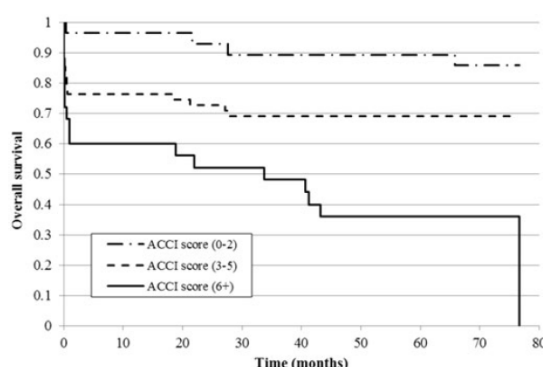


Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival estimate by ACCI score in the study population ( $n = 108$ ).

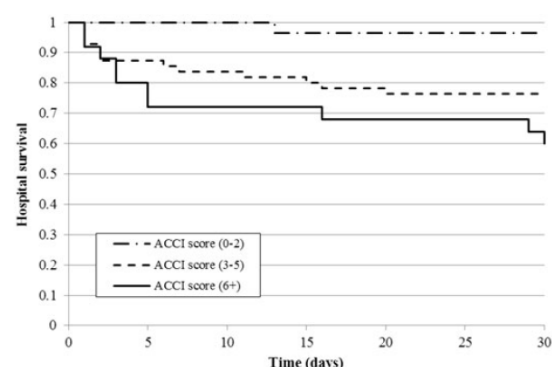


Figure 3. Kaplan-Meier curve of 30-d hospital survival estimate by ACCI score in the study population ( $n = 108$ ).

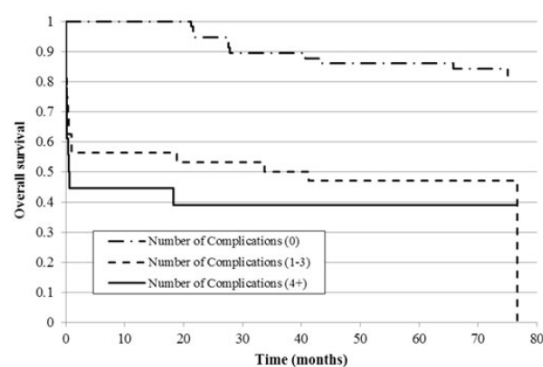


Figure 2. Kaplan-Meier curve of overall survival estimate by the number of treatment complications in the study population ( $n = 108$ ).

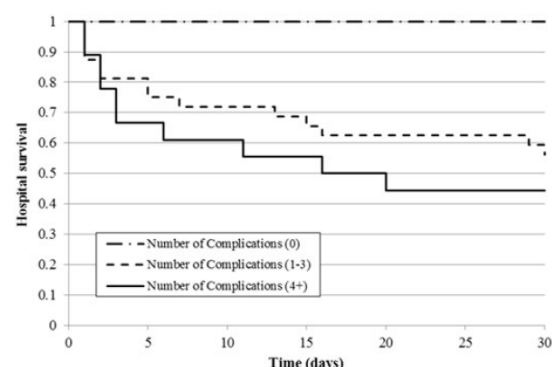


Figure 4. Kaplan-Meier curve of 30-d hospital survival estimate by the number of treatment complications in the study population ( $n = 108$ ).

## Discussion

Limited information is available regarding the impact of co-morbidities on the long-term outcome of acute methanol poisoning and the cause of death following discharge [33]. Here we report a study that evaluated 6-year survival in a cohort of patients with acute methanol poisoning and the relationships between survival outcome and

hospital treatment complications, co-morbidities, or poisoning sequelae. Our study demonstrated that the nature and number of treatment complications strongly affected hospital but not follow-up mortality. On the other hand, the co-morbidity burden affected both total and follow-up mortality; patients with a higher ACCI score had a significantly greater risk of death during the study period after adjustment for age, gender, and poisoning severity. There was no



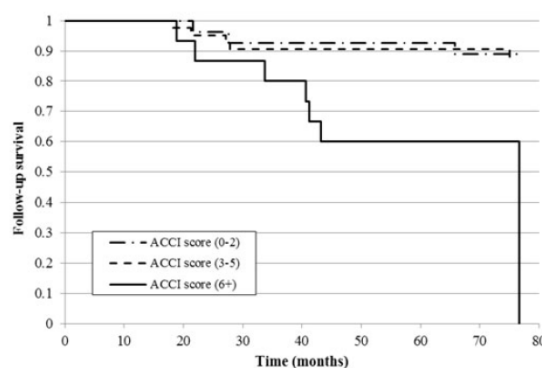


Figure 5. Kaplan-Meier curve of the follow-up 6-year survival estimate by ACCI score in the hospital survivors ( $n = 84$ ).

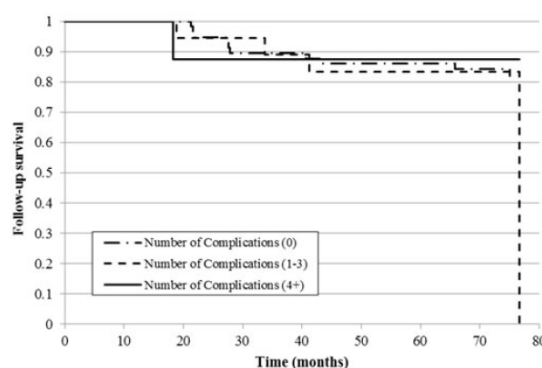


Figure 6. Kaplan-Meier curve of the follow-up 6-year survival estimate by the number of treatment complications in the hospital survivors ( $n = 84$ ).

effect from chronic alcoholism or alcoholic hepatitis on hospital, follow-up, or total mortality, but the patients with an episode of alcohol delirium caused by withdrawal syndrome during hospitalization had a five-fold higher risk of death during the subsequent years. Long-term CNS sequelae (methanol-induced brain lesions) did not affect follow-up mortality. Finally, in the patients who died during the follow-up period, malignant neoplasms were responsible for approximately half of the deaths.

In our study population with a relatively young mean age, co-morbidities were common at the time of acute methanol poisoning, with alcoholic hepatitis, arterial hypertension, and hyperlipoproteinemia each observed in more than 40% of the patients. Despite the high prevalence of co-morbidities, 45% of patients had fewer than three co-morbidities, a fact that points to a relatively low individual burden of co-morbid conditions in the relatively young patients. Separate co-morbidity categories had a low impact on hospital mortality, whereas the effects of poisoning severity (metabolic acidosis) and treatment complications clearly dominated. In separate co-morbid conditions, only kidney diseases were associated with higher hospital mortality. These patients were treated with renal replacement therapy (RRT), intermittent hemodialysis, extended daily dialysis, or continuous methods of RRT

[34,35]. As we previously demonstrated, the RRT modality did not have a significant effect on the outcome [36].

While the ACCI score and number of co-morbidities had limited prognostic value for hospital mortality, the presence of treatment complications increased the risk of hospital death independently of age and poisoning severity. Therefore, episodes of cardiac/respiratory arrest, multiorgan failure syndrome, arterial hypotension with low mean arterial pressure that required high catecholamine doses, and acute respiratory failure had independent prognostic value. All patients who died in the hospital had at least one complication, and only 10% of patients with more than four complications survived. Coma at admission is a known prognostic factor for a poor outcome. In our study, this complication had no independent prognostic value after adjustment for confounders, because this condition was typically accompanied by acute respiratory failure with the need for intubation and mechanical ventilation, low mean arterial pressure that required vasopressors, and often cardiac/respiratory arrest with the need of cardiopulmonary resuscitation.

Hospital or aspiration pneumonia was a relatively frequent complication, but it had no effect on hospital mortality. Timely diagnosis and effective antibiotic therapy may explain this finding. Delirium as a result of alcohol withdrawal syndrome after cessation of hospital treatment with ethanol is another frequent complication in chronic alcohol abusers [37–39]. Its impact on hospital mortality was also not significant; on the other hand, this complication was the only one with independent prognostic value for follow-up mortality. Other complications had no impact on survival during the years following hospital discharge. This finding could be because the patients with delirium were relatively elderly with a long history of severe alcoholism and a high burden of co-morbidities.

Patient mortality during the follow-up period was high; approximately one-fifth of the patients discharged from hospitals died within 26–48 months. In a study by Paasma et al, 6-year follow-up mortality was even higher, at least 30% [33]. The causes of death in the cited study were most frequently alcohol intoxication (unknown alcohol kind or origin; 27%), followed by cardiac diseases (23%), trauma (11%), carbon monoxide poisoning (11%), and pneumonia (8%). Interestingly, in our study, almost half (47%) of the patients who died during the follow-up period succumbed to different cancers (mean survival of  $44 \pm 21$  months after acute methanol poisoning). Their median age at the time of poisoning was 67 (range 49–69) years. Formaldehyde is the first product of methanol oxidation by ADH, and its half-life is very short due to activity of aldehyde dehydrogenase, which can be different due to genetic polymorphism and other reasons [40]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) classifies formaldehyde as a Group 1 human carcinogen [41]. In 2011, the National Toxicology Program, an interagency program of the Department of Health and Human Services, named formaldehyde as a known human carcinogen [42]. It is not known if high metabolic formaldehyde production from methanol in acute poisoning may exert carcinogenic potential that is realized in subsequent years. Relatively high cancer mortality rate

may be associated with acute exposure to metabolic formaldehyde produced by methanol oxidation. Possible mechanisms of reactive oxygen species production increased by formaldehyde and oxidative stress may play a role as well [43–45]. Alcoholic beverages *per se*, with low content of methanol, are classified by IARC as a Group 1 human carcinogen as well.

The second most common cause of death during the follow-up period was cardiovascular diseases (27%), a finding similar to Paasma et al. [33]. Several epidemiological studies demonstrated a higher risk of mortality from cardiac diseases in subjects who excessively consumed alcohol [46,47]. On the other hand, despite the fact that 81% of the patients in the study population were chronic alcohol abusers, and the symptoms of alcoholic hepatitis were present in 64% of the patients, only three of 84 (4%) patients died from alcoholic liver cirrhosis during the 6-year follow-up period. There was no association between chronic alcohol abuse, alcoholic hepatitis, and total, hospital, and follow-up mortality. This fact may be explained by the high prevalence of alcoholism in the study population, the dominant impact of poisoning severity and the character of complications on hospital mortality, and the longer time span required for the progression of alcoholic hepatitis to cirrhosis and then to the decompensated form during the observation period in our study [48]. Finally, methanol-induced brain lesions, mainly bilateral putamen necrosis, had no impact on 6-year follow-up survival. Methanol-induced acute neuroinflammation typically does not persist during the years following poisoning suggesting against the shift to chronic neuroinflammation, as it was demonstrated in our previous study [49]. Only three out of 27 patients with brain lesions, two males (53 and 58 years old), and one female (52 years old), died during the follow-up period from alcoholic liver cirrhosis (two cases) or pancreatic cancer (one case).

Predicting follow-up mortality and causes of death during the years after discharge from hospitals in acute methanol poisoning patients is very important for planning screening, clinical examination, and therapeutic intervention measure programs, especially if therapy is needed [50]. Currently, many patients who survive acute methanol poisoning are not involved in long-term medical surveillance programs. The fact that one-fifth of the acute methanol poisoning survivors died within approximately 5 years after discharge, and two-thirds of those deaths were due to malignant neoplasms or cardiovascular diseases highlights the importance of screening, prevention, timely diagnosis, and therapy for these diseases. Ultimately, these measures may translate into longer survival and lower total healthcare-associated costs.

### Limitations of the study

The study has certain strengths and limitations. The strengths include the prospective design with a high participation rate, complete 6-year follow-up according to the same standardized clinical protocol in the same medical facility, and the ability to adjust the results for confounders, including acidemia severity at admission (a well-established prognostic factor for acute methanol poisoning). The population of 108 patients poisoned

over a relatively short-time period during one mass poisoning outbreak, with two-thirds of survivors systematically followed at one center, represents a sufficient sample size for regression model estimates, but it should be considered as limited; a larger sample size might have provided more significant associations for separate co-morbidity and complication categories. Type II error can be possible due to a limited number of patients with methanol-induced brain lesions in estimating the effect of brain damage on the follow-up mortality.

Further strengths include the fact that clinical, biochemical, toxicological, and co-morbidity data were analyzed in depth and that a total of 16 categories of disorders were considered. We chose a 6-year follow-up period that was longer than the typical 5-year period considered as the criterion for long-term survival in oncological diseases. This period provided sufficient time to estimate the long-term outcome of poisoning; therefore, we operated with complete and reliable information on the long-term impact of co-morbidities and other survival parameters. We analyzed both the impact of specific entities (separate co-morbidity and complication categories) and the overall burden estimated by the ACCI score and the numerical indices (total number of co-morbidities and complications). However, the ACCI score might not reflect the true co-morbidity burden since it is based on International Classification of Diseases (ICD) codes without considering the degree, stage, or disease severity. Nevertheless, it is still a common, widely used simple and objective tool.

### Disclosure statement

The authors report no conflict of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper. The manuscript has been read and approved by all authors. The authors certify that the submission is not under review at any other publication. The authors certify that the authors have no other submissions and previous reports that might be regarded as overlapping with the current work. The authors declare no financial disclosures.

### Funding

This work was supported with the Project 16-27075A of AZV VES 2016 of Ministry of Health, and the Projects PROGRES Q25 and Q29, 1st Faculty of Medicine, Charles University in Prague.

### References

- [1] Hassanian-Moghaddam H, Nikfarjam A, Mirafzal A, et al. Methanol mass poisoning in Iran: role of case finding in outbreak management. *J Public Health*. 2015;37:354–359.
- [2] Nurieva O, Diblik P, Kuthan P, et al. Progressive chronic retinal axonal loss following acute methanol-induced optic neuropathy: four-year prospective cohort study. *Am J Ophthalmol*. 2018;191:100–115.
- [3] Rulisek J, Balik M, Polak F, et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care*. 2017; 39:190–198.
- [4] Zhang G, Grews K, Wiseman H, et al. Application to include fomepizole on the WHO model list of essential medicines. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole\\_4\\_2\\_AC\\_Ad.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/Fomepizole_4_2_AC_Ad.pdf)

- [5] Hovda KE, Hunderi OH, Taffjord AB, et al. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med.* 2005;258:181–190.
- [6] Paasma R, Hovda KE, Tikkerber A, et al. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol.* 2007;45:152–157.
- [7] Zakharov S, Pelcova D, Urban P, et al. Long-term visual damage after acute methanol poisonings: longitudinal cross-sectional study in 50 patients. *Clin Toxicol.* 2015;53:884–892.
- [8] Nurieva O, Hubacek JA, Urban P, et al. Clinical and genetic determinants of chronic visual pathway changes after methanol – induced optic neuropathy: four-year follow-up study. *Clin Toxicol.* 2018;17:1–11.
- [9] Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, et al. Acute methanol poisoning: prevalence and predisposing factors of haemorrhagic and non-haemorrhagic brain lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119:228–238.
- [10] Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:415–446.
- [11] Paasma R, Hovda KE, Hassanian-Moghaddam H, et al. Risk factors related to poor outcome after methanol poisoning and the relation between outcome and antidotes – a multicenter study. *Clin Toxicol.* 2012;50:823–831.
- [12] Zakharov S, Pelcova D, Urban P, et al. Use of out-of-hospital ethanol administration to improve outcome in mass methanol outbreaks. *Ann Emerg Med.* 2016;68:52–61.
- [13] Zakharov S, Kurcova I, Navratil T, et al. Is the measurement of serum formate concentration useful in the diagnostics of acute methanol poisoning? A prospective study of 38 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:445–451.
- [14] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Positive serum ethanol concentration on admission to hospital as the factor predictive of treatment outcome in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem.* 2017;148:409–419.
- [15] Desai T, Sudhalkar A, Vyas U, et al. Methanol poisoning: predictors of visual outcomes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:358–364.
- [16] Drangsholt E, Vangstad M, Zakharov S, et al. The hypothesis of circulus hypoxic and its clinical relevance in patients with methanol poisoning – an observational study of 35 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123:749–755.
- [17] Hassanian-Moghaddam H, Pajoumand A, Dadgar SM, et al. Prognostic factors in methanol poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2007;26:583–586.
- [18] Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med.* 2005;31:189–195.
- [19] Nurieva O, Kotikova K, Urban P, et al. Prevalence, dynamics, and biochemical predictors of optic nerve remyelination after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem.* 2016;147:239–249.
- [20] Sanaei-Zadeh H, Zamani N, Shadnia S. Outcomes of visual disturbances after methanol poisoning. *Clin Toxicol.* 2011;49:102–107.
- [21] Hassanian-Moghaddam H. Prioritizing the intoxicated patients for extracorporeal treatments in methanol poisoning. *Crit Care Med.* 2015;43:e210–e211.
- [22] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47:1245–1251.
- [23] Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676–682.
- [24] Zakharov S, Pelcova D, Urban P, et al. Czech mass methanol outbreak 2012: epidemiology, challenges and clinical features. *Clin Toxicol.* 2014;52:1013–1024.
- [25] Zakharov S, Nurieva O, Kotikova K, et al. Factors predicting optic nerve axonal degeneration after methanol-induced acute optic neuropathy: a two-year prospective study in 54 patients. *Monatsh Chem.* 2016;147:251–261.
- [26] Urban P, Zakharov S, Diblík P, et al. Visual evoked potentials in patients after methanol poisoning. *Int J Occup Med Environ Health.* 2015;29:471–478.
- [27] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Imaging findings after methanol intoxication (cohort of 46 patients). *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36:737–744.
- [28] Bezdicek O, Michalec J, Vaneckova M, et al. Cognitive sequelae of methanol poisoning involve executive dysfunction and memory impairment in cross-sectional and long-term perspective. *Alcohol.* 2017;59:27–35.
- [29] Peterová K, Brožová H, Klempir J, et al. Gait and balance impairment after acute methanol poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122:176–182.
- [30] Vaneckova M, Zakharov S, Klempir J, et al. Methanol intoxication on magnetic resonance imaging – case reports. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77:235–239.
- [31] Bezdicek O, Klempir J, Liskova I, et al. Sequelae of methanol poisoning for cognition. *Cesk Slov Neurol N.* 2014;77/110:320–325.
- [32] Zakharov S, Kotikova K, Nurieva O, et al. Leukotriene-mediated neuroinflammation, toxic brain damage, and neurodegeneration in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol.* 2017;55:249–259.
- [33] Paasma R, Hovda KE, Jacobsen D. Methanol poisoning and long term sequelae – a six years follow-up after a large methanol outbreak. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:5.
- [34] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, et al. Intermittent hemodialysis is superior to continuous veno-venous hemodialysis/hemodiafiltration to eliminate methanol and formate during treatment for methanol poisoning. *Kidney Int.* 2014;86:199–207.
- [35] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, et al. Efficiency of acidemia correction on intermittent versus continuous hemodialysis in acute methanol poisoning. *Clin Toxicol.* 2017;55:123–132.
- [36] Zakharov S, Rulisek J, Nurieva O, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in mass poisoning outbreaks. *Ann Intensive Care.* 2017;7:77.
- [37] Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol.* 2015;53:797–806.
- [38] Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Fomepizole in the treatment of acute methanol poisonings: experience from the Czech mass methanol outbreak 2012–2013. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:641–649.
- [39] Zakharov S, Navratil T, Salek T, et al. Fluctuations in serum ethanol concentration in the treatment of acute methanol poisoning: a prospective study of 21 patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015;159:666–676.
- [40] Hubacek JA, Jirsa M, Bobak M, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 polymorphism affects the outcome of methanol poisoning in exposed humans. *Clin Genet.* 2018;94:445–449.
- [41] International Agency for Research on Cancer (June 2004). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 88 (2006): Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/index.php>
- [42] National Toxicology Program (June 2011). Report on Carcinogens, Twelfth Edition. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Available from: <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>
- [43] Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Role of activation of lipid peroxidation in the mechanisms of acute methanol poisoning. *Clin Toxicol.* 2018;56:893–903.
- [44] Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Markers of nucleic acids and proteins oxidative damage in acute methanol poisoning. *Monatsh Chem.* 2019;150:477–487.



- [45] Hlusicka J, Loster T, Lischkova L, et al. Reactive carbonyl compounds, carbonyl stress and neuroinflammation in methyl alcohol intoxication. *Monatsh Für Chem.* 2019; in press.
- [46] Leong DP, Smyth A, Teo KK, et al. Patterns of alcohol consumption and myocardial infarction risk: observations from 52 countries in the INTERHEART case-control study. *Circulation.* 2014;130:390–398.
- [47] Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, et al. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2016;133:979–987.
- [48] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217–231.
- [49] Zakharov S, Hlusicka J, Nurieva O, et al. Neuroinflammation markers and methyl alcohol induced toxic brain damage. *Toxicol Lett.* 2018;298:60–69.
- [50] Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Roberts D, et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clin Toxicol.* 2019; accepted for publication. doi:10.1080/15563650.2019.1636992